

lek. Anna Mackiewicz-Pracka

**Analiza interwencji endoskopowych
podjętych w trybie dyżurowym w ostrych krwawieniach
z górnego odcinka przewodu pokarmowego.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Adam Przybyłkowski

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych CSK UCK WUM



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

SŁOWA KLUCZOWE

Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego

Endoskopowe metody tamowania krwawienia

Krwawienie żylakowe

Krwawienie nieżylakowe

Dyżur endoskopowy

Skuteczność

KEY WORDS

Acute Upper Gastrointestinal Bleeding

Endotherapy of Upper Gastrointestinal Bleeding

Variceal bleeding

Non-Variceal upper gastrointestinal bleeding

Endoscopy shift

Effectiveness

SPIS TREŚCI:

I WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW I PRZYJĘTYCH DEFINICJI.....	6
II STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	9
III STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM / SUMMARY.....	11
IV WSTĘP.....	13
1. Krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.....	13
1.1 Rozpoznanie – objawy.....	13
1.2 Podział krwawień ze względu na etiologię.....	14
1.2.1 Krwawienia nieżylakowe.....	14
1.2.2 Krwawienia żylakowe.....	17
1.3 Czynniki ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.....	20
1.3.1 Czynniki ryzyka nieżylakowego krwawienia z przewodu pokarmowego.....	20
1.3.2 Czynniki ryzyka żylakowego krwawienia z przewodu pokarmowego.....	21
1.4 Postępowanie z chorym.....	22
2. Badania endoskopowe diagnostyczne i terapeutyczne.....	28
2.1 Metody endoskopowego tamowania krwawienia nieżylakowego.....	29
2.2 Metody endoskopowego tamowania krwawienia żylakowego.....	32
V CEL PRACY.....	35
VI BADANA POPULACJA I METODY.....	35
1. Uczestnicy badania.....	35
2. Metody.....	36
3. Analiza statystyczna.....	37

VII WYNIKI.....	38
1. Charakterystyka badanej populacji.....	38
2. Pora roku i dnia, a częstość ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego.....	41
3. Krwawienia nieżyłakowe.....	45
4. Krwawienia żyłakowe.....	50
5. Pacjenci bez cech aktywnego krwawienia w badaniu endoskopowym.....	53
6. Ocena przedendoskopowa w oparciu o skalę Rockalla (RS).....	56
7. Ocena przedendoskopowa w oparciu o skalę Glasgow-Blatchford (GBS).....	56
8. Skuteczność zabiegów endoskopowych.....	58
9. Czas od wystąpienia objawów krwawienia do interwencji endoskopowej.....	65
10. Zgony z powodu krwawienia do przewodu pokarmowego.....	67
VIII DYSKUSJA.....	71
IX WNIOSKI.....	83
X BIBLIOGRAFIA.....	84
XI SPIS TABEL I RYCIN.....	93
XII OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	97

I WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW I PRZYJĘTYCH DEFINICJI

W pracy zastosowano następujące definicje pojęć:

- krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego - wynaczynienie krwi do światła przewodu pokarmowego (przełyku, żołądka, dwunastnicy do więzadła Treitza) wskutek przyczyny bezpośredniej (choroba lub uszkodzenie przełyku, żołądka, dwunastnicy i początkowego odcinka jelita cienkiego)
- krwawienie żylakowe - krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, którego przyczyną są żylaki przełyku i/lub żylaki żołądka
- krwawienie nieżylakowe - krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, którego przyczyną jest inna niż żylaki przełyku i/lub żylaki żołądka
- interwencja w trybie dyżurowym - w godzinach 15:00 - 8:00 w dni powszednie oraz całą dobę w dni wolne od pracy
- interwencje w godzinach dziennych - w godzinach 15:00 - 22:00 w dni powszednie oraz 8:00 – 22:00 w dni wolne od pracy
- interwencje w godzinach nocnych - w godzinach 22:00 - 8:00 w dni powszednie oraz 22:00 – 08:00 w dni wolne od pracy

SKRÓTY

APC - *ang. Argon Plasma Coagulation*, koagulacja plazmą argonową

AUGIB - *ang. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding*, ostre krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego

ESGE - *ang. European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, Europejskie Towarzystwo Endoskopii Gastroenterologicznej

EV - *ang. Esophageal Varices*, żylaki przełyku

EVB - *ang. Esophageal Varices Bleeding*, krwawienie z żylaków przełyku

EVL - *ang. Esophageal Varices Ligation*, opaskowanie żylaków przełyku

EVS - *ang. Esophageal Varices Sclerotherapy*, skleroterapia/ostrzykiwanie żylaków przełyku

GAVE - *ang. Gastric Antral Vascular Ectasia*, żołądek arbuzowaty

GKS - Glikokortykosteroidy

GOPP - Górny Odcinek Przewodu Pokarmowego

GOV - *ang. Gastro-Oesophageal Varices*, żylaki połączenia przełykowo-żołądkowego

HCT - hematokryt

Hgb – stężenie hemoglobiny

HR - *ang. Heart Rate*, tętno / częstość akcji serca

HVPG - *ang. Hepatic Venous Pressure Gradient*, wielkość gradientu ciśnień żylnych w wątrobie

IGV - *ang. Isolated Gastric Varices*, izolowane żylaki żołądka

INR - *ang. International Normalized Ratio*, międzynarodowego współczynnika znormalizowanego

KKCz - koncentrat krwinek czerwonych

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

NVUGIB - *ang. Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding*, nieżylakowe krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego

RR - ciśnienie tętnicze

SBP - *ang. Systolic Blood Pressure*, wartość ciśnienia skurczowego krwi

TTI – *ang. time to intervention*, czas do interwencji

UGIB - *ang. Upper Gastrointestinal Bleeding*, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego

II STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp: Ostre krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (*ang. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding, AUGIB*) jest stanem zagrożenia życia, a gastroskopia stanowi standard diagnostyczno-terapeutyczny u pacjentów z jego objawami. W szpitalach wieloprofilowych z zapleczem endoskopowym, odpowiednio przeszkolone zespoły pełnią całodobowe dyżury, aby zapewnić pomoc pacjentom z objawami ostrego UGIB.

Cel pracy: Celem pracy była charakterystyka ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego leczonych w trybie dyżurowym oraz identyfikacja czynników wpływających na efektywność leczenia endoskopowego.

Material i metody: Przeprowadzono jednośrodkowe retrospektywne badanie, do którego włączono pacjentów Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, którzy prezentowali objawy AUGIB w okresie od lipca 2016 roku do grudnia 2020 roku. Analizowano wpływ czynników niezależnych od pacjenta na powodzenie terapii endoskopowej, porównano postępowanie i skuteczność leczenia w zależności od etiologii krwawienia, pory dnia oraz czasu jaki upływał od wystąpienia objawów do czasu wykonania procedury endoskopowej.

Wyniki: Wśród 752 interwencji endoskopowych głównie u mężczyzn (64%) w średnim wieku 61 lat, 44% stanowiły krwawienia nieżyłakowe, 23% krwawienia żyłakowe, a u 33% badanych nie stwierdzono cech aktywnego krwawienia podczas gastroskopii. U 592 osób gastroskopię wykonywano w godzinach dziennych, tzn. od 8:00 do 22:00, a u 160 w nocy tzn. od 22:00 do 8:00. Średnia liczba punktów uzyskanych w skalach prognostycznych u pacjentów zgłoszonych do terapii endoskopowej w trybie dyżurowym wyniosła odpowiednio 3 [1-4] w Rockall Score oraz 10 [6-12] w Glasgow-Blatchford Score. Osoby z brakiem cech aktywnego krwawienia charakteryzowały się istotnie niższym stężeniem mocznika, niż osoby z aktywnym, zwłaszcza nieżyłakowym AUGIB. Wśród procedur wykonanych w godzinach dziennych, czas jaki minął od początku objawów do endoskopii wynosił średnio 10 godzin (IQR 6–15) w porównaniu z 6 godzinami (IQR 4–16) w grupie procedur wykonanych w godzinach nocnych. Skuteczność endoskopowa zabiegów wykonanych w godzinach dziennych to 85,2%, a zabiegów wykonanych w godzinach nocnych to 77,6%. Była ona również niższa w przypadku krwawień o etiologii żyłakowej. Interwencja endoskopowa wykonana po 6 godzinach od wystąpienia objawów krwawienia przyniosła poprawę wyników i zwiększyła szansę skuteczności w porównaniu do zabiegów

wykonanych do 5 godzin od początku objawów, niezależnie od etiologii. W przypadku zabiegów wykonywanych w godzinach dziennych najwyższą skuteczność odnotowano dla interwencji wykonywanych po upływie 10 godzin od objawów, a w godzinach nocnych po 8 godzinach. Chociaż w grupie pacjentów, którzy mieli wykonaną gastroscopię w godzinach nocnych, śmiertelność w ciągu 120 dni była wyższa, niezależnie od etiologii, różnica nie była istotna statystycznie.

Wnioski: Efektywność procedur endoskopowych w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest różna w zależności od przyczyny krwawienia, a większą szansę na powodzenie terapeutyczne mają krwawienia o etiologii nieżylakowej. Procedury wykonywane w godzinach nocnych są mniej skuteczne i częściej wymagają powtórzeń, niż procedury realizowane w ciągu dnia. Wydłużenie czasu od początku wystąpienia objawów AUGIB do podjęcia interwencji endoskopowej, przy odpowiednim farmakologicznym i niefarmakologicznym przygotowaniu pacjenta, zwiększa skuteczność leczenia endoskopowego. Gastroscopia terapeutyczna w nagłych przypadkach ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego może być podobnie skuteczna zarówno w dzień, jak i w nocy, jeśli jest wykonywana po szóstej godzinie od wystąpienia objawów. Wykazano ponadto, że podwyższone stężenie mocznika istotnie koreluje z obecnością krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, niezależnie od etiologii.

III SUMMARY

Analysis of endoscopic interventions undertaken while on duty in acute upper gastrointestinal bleeding.

Introduction: Acute Upper Gastrointestinal Bleeding (AUGIB) is a life-threatening condition, and gastroscopy is the diagnostic and therapeutic standard in patients with its symptoms. In multi-profile hospitals with endoscopic facilities, appropriately trained teams are on duty 24 hours a day to ensure the appropriate treatment for patients with symptoms of acute UGIB.

Aim of the study: The aim of the study was characterization of patients with acute AUGIB and to determine the factors influencing the effectiveness of performed emergency on-call endoscopic treatment of bleeding from the upper gastrointestinal tract.

Material and methods: A single-center retrospective study was conducted, which included patients of the Central Clinical Hospital of the University Clinical Center of the Medical University of Warsaw who presented symptoms of AUGIB between 2016 -2020. The impact of patient-independent factors on the success of endoscopic therapy was analyzed and the procedure and effectiveness of treatment were compared depending on the etiology of bleeding, time of day and the time elapsed from the onset of symptoms to the time of endoscopic procedure

Results: Among 752 endoscopic interventions, mainly in men (64%) with an average age of 61 years, 44% were non-variceal bleeding, 23% were variceal bleeding, and in 33% of the subjects no signs of active bleeding were found during gastroscopy. In 592 people, gastroscopy was performed during the day, i.e. from 8:00 a.m. to 10:00 p.m., and in 160 people at night, i.e. from 10:00 p.m. to 8:00 a.m. The average number of points obtained on the prognostic scales in patients referred for emergency endoscopic therapy was 3 [1-4] in the Rockall Score and 10 [6-12] in the Glasgow-Blatchford Score, respectively. People with no signs of active bleeding had significantly lower urea concentrations than people with active, especially non-variceal AUGIB. Among procedures performed during the day, the time from the onset of symptoms to endoscopy was on average 10 hours (IQR 6–15) compared with 6 hours (IQR 4–16) in the group of procedures performed at night. The endoscopic effectiveness of procedures performed during the day is 85.2%, and procedures

performed at night is 77.6%. It was also lower in the case of variceal bleeding. Endoscopic intervention performed 6 hours after the onset of bleeding symptoms improved the results and increased the chance of effectiveness compared to procedures performed up to 5 hours after the onset of symptoms, regardless of the etiology. In the case of procedures performed during the day, the highest effectiveness was recorded for interventions performed 10 hours after symptoms, and at night after 8 hours. Although the 120-day mortality rate was higher in the group of patients who had gastroscopy performed at night, regardless of etiology, the difference was not statistically significant.

Conclusions: The effectiveness of endoscopic procedures in bleeding from the upper gastrointestinal tract depends on the cause of the bleeding, and non-variceal bleeding has a greater chance of therapeutic success. Procedures performed at night are less effective and require repetition more often than procedures performed during the day. Extending the time from the onset of AUGIB symptoms to endoscopic intervention, with appropriate pharmacological and non-pharmacological preparation of the patient, increases the effectiveness of endoscopic treatment. Therapeutic gastroscopy in emergency cases of acute upper gastrointestinal bleeding may be similarly effective both during the day and at night if performed after the sixth hour after symptom onset. It has also been shown that the high concentration of urea significantly correlates with the presence of bleeding from the upper gastrointestinal tract, regardless of the etiology.

IV WSTĘP

Ostre krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (*ang. Acute Upper Gastrointestinal Bleeding, AUGIB*) jest stanem zagrożenia życia. Gastroskopia stanowi standard diagnostyczno-terapeutyczny u pacjentów z objawami AUGIB. W szpitalach wyposażonych w pracownię endoskopową organizowane są całodobowe dyżury, pełnione przez wykwalifikowany personel medyczny w celu zapewnienia skutecznej, optymalnej dla pacjenta i szybkiej interwencji w przypadku wystąpienia objawów ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wiąże się to z utrzymaniem w gotowości zespołu endoskopowego (lekarz, pielęgniarka), zespołu anestezjologicznego (lekarz, pielęgniarka), gabinetu endoskopowego lub bloku operacyjnego z odpowiednim wyposażeniem sprzętowo-narzędziowym, oddziału pooperacyjnego lub, w cięższych stanach, oddziału intensywnej terapii lub opieki medycznej dla pacjenta po zabiegu. Należy jednak zwrócić uwagę, że każda interwencja endoskopowa, która nie jest poprzedzona optymalnym postępowaniem przedzabiegowym, zwłaszcza wtedy gdy pacjent jest niezgodnie z wytycznymi lub zbyt szybko kwalifikowany do gastroskopii, naraża pacjenta na konieczność powtórnego zabiegu endoskopowego i generuje dodatkowe koszty. Optymalizacja procedur endoskopowych w trybie dyżurowym wymaga identyfikacji czynników, wpływających na efektywność leczenia endoskopowego AUGIB.

1. Krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego - definicja

Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP) to stan kliniczny, w którym dochodzi do wynaczynienia krwi do światła przewodu pokarmowego wskutek przyczyny bezpośredniej (choroba lub uszkodzenie przełyku, żołądka, dwunastnicy i/lub początkowego odcinka jelita cienkiego) lub wskutek powikłań, wynikających z zaawansowanej choroby innych narządów, np. marskości wątroby.

1.1 Rozpoznanie – objawy:

Objawy krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego mogą być jawne lub utajone. Zależą one od nasilenia i czasu trwania utraty krwi (ostre lub przewlekłe). Ostre krwawienia zwykle są nagłe, o większym ryzyku powikłań, ze zgonem włącznie.

Krwawienia przewlekłe przeważnie są utajone, trwają dłużej, a pacjent jest zaadoptowany do stałej utraty krwi. Najczęstszymi objawami UGIB ze strony układu pokarmowego są:

- wymioty krwiste, brunatne lub tzw. fusowate, czyli powstające wskutek kontaktu krwi z sokiem żołądkowym, gdzie ulega ona strawieniu, a treść wymiotów przypomina fusy od kawy;
- czarny („smolisty”) stolec, przypominający smołę lub stolec, niekoniecznie smolisty, ale mogący zawierać świeżą krew, zwłaszcza w przypadku nagłego i obfitego krwawienia. Krew znacząco przyspiesza motorykę przewodu pokarmowego i przy obfitym, nagłym krwawieniu - krew, która miała kontakt z treścią żołądkową będzie fusowata, a pozostała jej część przy szybkim pasażu przez przewód pokarmowy zostaje wydalona w postaci niezmienionej, czyli czerwonej;
- ból brzucha nagły lub przewlekły, przemijający.

U niektórych osób z UGIB mogą pojawić się zawroty głowy, znaczne osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku, bledność powłok skórnych i śluzówek, uczucie kołatania serca lub ból w klatce piersiowej, omdlenie, a w przypadku nagłego i masywnego krwawienia dołączają się objawy wstrząsu hipowolemicznego pod postacią tachykardii, spadku ciśnienia tętniczego krwi, utraty przytomności, skąpomoczu lub anurii.

1.2 Podział krwawień ze względu na etiologię

UGIB można podzielić na krwawienia pochodzenia nieżylakowego i żylakowego. W opublikowanych zestawieniach oraz badaniach obserwacyjnych za najczęstszą przyczynę krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego podaje się chorobę wrzodową (32 - 36%). Kolejne pod względem częstości są zapalenie przełyku (24%), zapalenie żołądka lub nadżerki żołądka (18 - 22%) i dwunastnicy (13%)^{1,2}. Krwawienie żylakowe stanowi około 11% wszystkich krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, natomiast nowotwory złośliwe, malformacje naczyniowe, zespół Mallory'ego-Weissa nie przekraczają 4% każda. Z kolei u niemal 17% chorych nie udaje się zidentyfikować przyczyny krwawienia podczas badania endoskopowego³.

1.2.1. Krwawienia nieżylakowe



Zdjęcie 1. Krwawiące owrzodzenie żołądka

Krwawienie nieżylakowe może mieć kilka przyczyn. Najczęściej jest to powikłanie choroby wrzodowej i występuje u około 15% pacjentów z owrzodzeniem żołądka lub dwunastnicy ⁴ (Zdjęcie 1). Owrzodzenia mogą występować w każdym fragmencie górnego odcinka przewodu pokarmowego. W przełyku mogą być skutkiem zaawansowanego refluksowego zapalenia przełyku ocenionego na stopień D wg. skali Los Angeles, ale wówczas ostre

krwawienie jest niewielkie. Owrzodzenia nowotworowe (przełyk, żołądek, dwunastnica) są manifestacją zaawansowanego raka bądź chłoniaka, zwykle krwawią przewlekłe, w sposób utajony, w rzadkich przypadkach mogą być przyczyną masywnego krwotoku⁵, podobnie, jak owrzodzenia powstające w miejscach pooperacyjnych zespołań. Do endoskopowej oceny aktywności krwawienia nieżylakowego służy klasyfikacja Forresta ⁶:

Forrest I określa aktywne krwawienie:

- I a - oznacza, że przyczyną jest aktywne krwawienie tętnicze: w gastroskopii widoczne jest krwawiące naczynie tętnicze
- I b - oznacza, że przyczyną jest aktywne krwawienie żyłne: w gastroskopii widoczne jest sączące naczynie żyłne

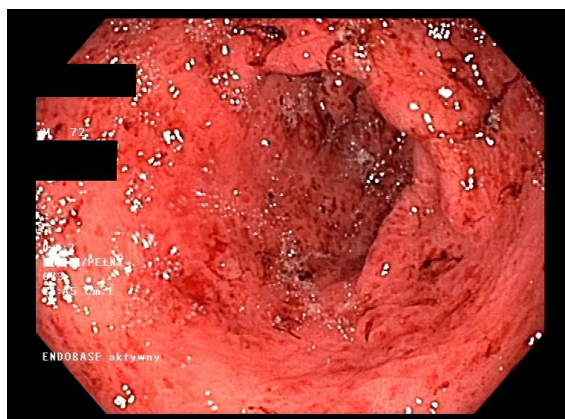
Forrest II określa stan po krwawieniu / cechy świeżo przebytego krwawienia:

- II a: oznacza, że uwidoczniono niekrwawiące naczynie, najczęściej w dniu owrzodzenia
- II b: w dniu owrzodzenia lub do miejsca krwawienia przylega skrzep, który ciężko jest spłukać lub usunąć

- II c: w dnie owrzodzenia widoczna jest płaska, zabarwiona plama, czyli przylegająca hematyna

Forrest III oznacza, że endoskopowo nie stwierdza się cech świeżo przebytego krwawienia, a dno owrzodzenia jest czyste, pokryte włóknikiem, gojące się.

Poza owrzodzeniami dość częstą przyczyną krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest nasilona gastropatia (polekowa lub alkoholowa/wrotna), zwłaszcza nadżerkowa, lub duodenopatia nadżerkowa. Krwawienie w przebiegu zapalenia żołądka lub dwunastnicy, obok owrzodzeń, stanowi jedną z częstszych przyczyn krwotoków, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych i leczonych z innych powodów. W tym miejscu należy wymienić również tzw. żołądek arbuzowaty (*Gastric Antral Vascular Ectasia* - GAVE). Są to poszerzone naczynia włosowate błony śluzowej antrum, ułożone koncentrycznie, które w obrazie endoskopowym swoim wyglądem przypominają „skorupę” arbuza i krwawią spontanicznie oraz kontaktowo (Zdjęcie 2).



Zdjęcie 2. GAVE

Inną przyczyną, niekiedy masywnego, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego mogą być malformacje naczyniowe. Jedną z nich jest zmiana typu Dieulafoya, lokalizująca się zazwyczaj w górnej części trzonu żołądka, około 5 – 10 cm



Zdjęcie 3. Zmiana Dieulafoya

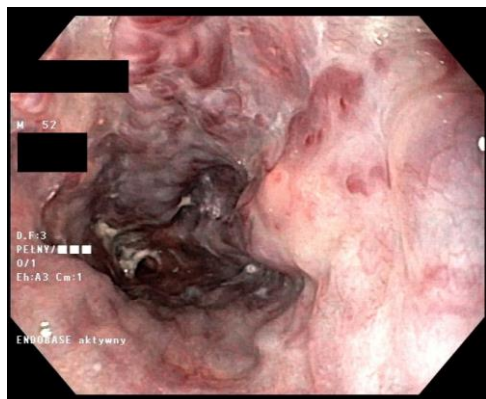
poniżej wpustu lub na krzywiznie mniejszej (Zdjęcie 3). Odpowiada za około 2% krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, częściej u mężczyzn. Jest to kręta tętniczka podśluzówkowa, o większej średnicy niż zazwyczaj wskutek zaburzeń angiogenzy, która kończy się blisko powierzchni błony śluzowej. W miejscu tym powstaje ubytek błony śluzowej i dochodzi do krwawienia tętniczego.

Do grupy przyczyn nieżylakowego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego należy również zespół Mallory'ego-Weissa. Jest to linijne pęknięcie śluzówki przełyku w części nadwpustowej, najczęściej będące skutkiem gwałtownych bądź uporczywych wymiotów, zwłaszcza u osób nadużywających alkoholu.

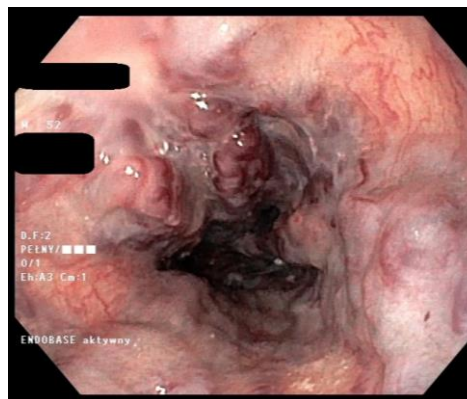
1.2.2 Krwawienia żylakowe

Krwawienie żylakowe jest powikłaniem nadciśnienia wrotnego, w przebiegu którego powstaje krążenie omijające, prowadzące do wytworzenia żylaków przełyku i/lub dna żołądka, a najczęstszą przyczyną nadciśnienia wrotnego jest marskość wątroby. Zwiększone ciśnienie w żyłę wrotnej prowadzi do podśluzówkowego poszerzenia naczyń żylnych w ścianie przełyku, wzrostu ciśnienia w ich świetle, a tym samym zwiększenia

napięcia ściany powstałego żylaka. Im większe ciśnienie, tym większe ryzyko jego pęknięcia (Zdjęcie 4 i 5).



Zdjęcie 4. Żylaki przełyku OMED 3



Zdjęcie 5. Żylaki przełyku OMED 3

Częstość występowania żylaków przełyku (EV) związana jest z kondycją wątroby i zaawansowaniem jej choroby (marskości) ocenianą w skali Child-Pugh: klasa A - 43%; klasa B - 71%; oraz klasa C - 76% ⁷. Żylaki żołądka powstają rzadziej niż EV i występują u około 20% pacjentów z marskością wątroby ⁸. Żylaki górnego odcinka przewodu pokarmowego, ze względu na ich lokalizację, dzieli się na:

- żylaki przełyku
- żylaki połączenia przełykowo-żołądkowego (GOV - *Gastro-Oesophageal Varices*)
- izolowane żylaki żołądka (IGV - *Isolated Gastric Varices*)

Do endoskopowej oceny żylaków górnego odcinka przewodu pokarmowego służą odpowiednie klasyfikacje. Należy zawsze w opisie badania endoskopowego umieścić informację, z której klasyfikacji się korzysta, gdyż w przypadku żylaków przełyku jest ich bardzo dużo. Polskie Towarzystwo Gastroenterologii i Endoskopii (PTGiE) zaleca stosowanie klasyfikacji OMED z 2008 roku (*Organisation Mondiale d'Endoscopie Digestive – OMED*) lub WGO z 2008 roku ⁹.

Klasyfikacja OMED wg MST 3.0 (*ang. Minimal Standard Terminology for Endoscopy*) dzieli żylaki przełyku na 3 stopnie ¹⁰:

- OMED 1 : niekręte, małe żylaki, które pod wpływem insuflacji powietrzem ulegają spłaszczeniu

- OMED 2 : kręte żylaki, ale obejmujące mniej niż 50% promienia dystalnego odcinka przełyku
- OMED 3 : kręte, duże żylaki, zajmujące ponad 50% promienia dystalnego odcinka przełyku

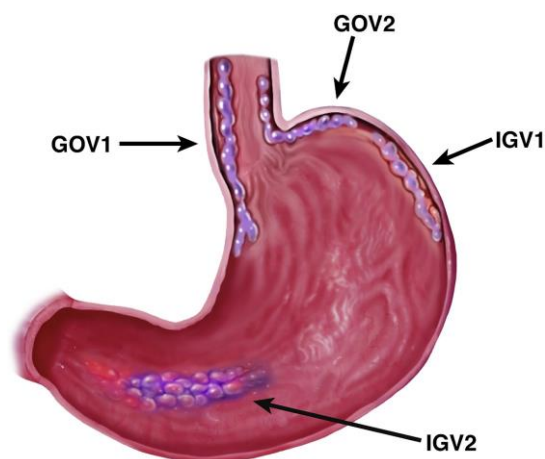
Druga rekomendowana klasyfikacja wg WGO z 2008 roku wg MST 3.0 (*ang. Minimal Standard Terminology for Endoscopy*) również dzieli żylaki na 3 stopnie ¹¹:

- żylaki małe: naczynia żyłne są uniesione ponad powierzchnię błony śluzowej przełyku,
- żylaki średnie: kręte naczynia żyłne, które wypełniają mniej niż 1/3 światła przełyku,
- żylaki duże: kręte kolumny naczyń żylnych, zajmujące więcej niż 1/3 światła przełyku.

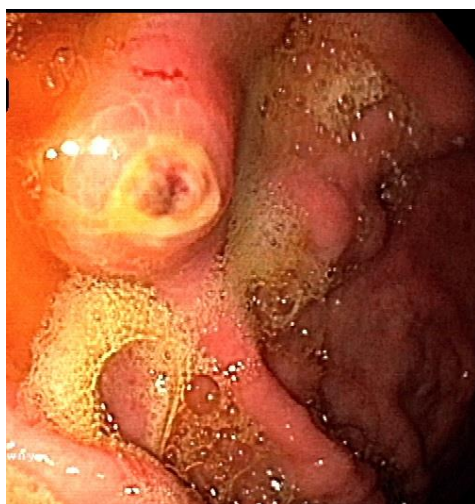
Omawiając żylaki przełyku należy pamiętać o żylakach typu „*downhill varices*”, będących skutkiem zaburzeń przepływu w żyłę główną górną. Zlokalizowane są w górnej i środkowej części przełyku, a krwawienie z nich występuje dużo rzadziej w porównaniu do żylaków będących skutkiem nadciśnienia wrotnego. Występują najczęściej u pacjentów z zakrzepicą żyły głównej górnej, ciężkim nadciśnieniem płucnym, guzami tarczycy, chorobą Behçeta, powikłaniami związanymi z cewnikami do hemodializy i zwłóknieniem śródpiersia ¹². Żylaki dolnej 1/3 części przełyku, związane z nadciśnieniem wrotnym należą do typu „*uphill varices*”. W przypadku żylaków połączenia przełykowo żołądkowego oraz żylaków żołądka stosowana jest klasyfikacja Sarin’a ¹³. Na Rycinie 1 przedstawiono w graficzny sposób lokalizację żylaków żołądka ¹⁴, natomiast na Zdjęciach 6 i 7 pokazano obraz endoskopowy żylaków żołądka.

Klasyfikacja Sarin'a dzieli żylaki na:

- GOV 1: żylaki przełyku przechodzące na krzywiznę mniejszą żołądka
- GOV 2: żylaki przełyku przechodzące na sklepienie/dno i krzywiznę większą żołądka
- IGV 1: izolowane żylaki żołądka zlokalizowane w jego dnie/sklepieniu
- IGV 2: izolowane żylaki żołądka zlokalizowane w innych częściach żołądka lub dwunastnicy



Rycina 1. Lokalizacja żylaków żołądka wg klasyfikacji Sarin'a



Zdjęcie 6. Żylaki dna żołądka ze znamionami krwawienia



Zdjęcie 7. Żylaki żołądka IGV1

1.3 Czynniki ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego

1.3.1. Czynniki ryzyka nieżylakowego krwawienia z przewodu pokarmowego.

Istotnym czynnikiem ryzyka nieżylakowego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest stosowanie inhibitorów cyklooksygenaz, czyli

niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NPLZ). Ryzyko jest większe, gdy leki te są stosowane w dużych dawkach oraz gdy pacjent przyjmuje dwa lub więcej leków z tej grupy jednocześnie. Znany jest mechanizm, w którym leki hamujące cyklooksygenazy uszkodzają błonę śluzową przewodu pokarmowego poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn, które są niezbędne do utrzymania prawidłowego stanu śluzówki. Z tego powodu zalecana jest strategia zapobiegawcza, polegająca na przyjmowaniu ochronnie działających inhibitorów pompy protonowej oraz, w przypadku konieczności przewlekłego leczenia przeciwbólowego i przeciwzapalnego, wybieranie leków z grupy selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (inhibitorów COX-2), opracowanych jako bezpieczniejsza alternatywa dla nieselektywnych (ns) NLPZ¹⁵. Kwas acetylosalicylowy (aspiryna) jest czynnikiem ryzyka ostrego lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego podobnie jak NLPZ, ponieważ również hamuje cyklooksygenazę, dodatkowo obok hamowania produkcji prostaglandyn, istotnie zmniejsza produkcję tromboksanu, co zwiększa ryzyko krwawienia z uszkodzonej błony śluzowej. Hamowanie syntezy tromboksanu odpowiada za efekt antyagregacyjny kwasu acetylosalicylowego, które to działanie jest wykorzystywane w leczeniu i profilaktyce ostrych epizodów wieńcowych, udarów niedokrwiennych mózgu czy zakrzepicy tętnic obwodowych. Powszechne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej, incydentów sercowo-naczyniowych istotnie wpływa na częstość AUGIB¹⁶. Warto zwrócić uwagę, że niemal 1/3 populacji osób w wieku podeszłym regularnie przyjmuje niskie dawki kwasu acetylosalicylowego, a 1/4 osób przewlekle przyjmujących aspirynę stosuje NLPZ¹⁷. Ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego związane z przyjmowaniem NLPZ wzrasta przy równoczesnym stosowaniu leków przeciwzakrzepowych i/lub glikokortykosteroidów (GKS), selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)¹⁸. Masclee i wsp. na podstawie analizy danych 114 835 pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego podjęli próbę określenia ryzyka wystąpienia krwawienia z GOPP u osób przewlekle leczonych internistycznie z różnych powodów i otrzymujących jednocześnie wraz z innymi lekami nieselektywne NLPZ, selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2) i niskie dawki aspiryny¹⁹. Wysunięto wnioski, że stosowanie tych leków wraz z SSRI, GKS, antagonistami aldosteronu oraz antykoagulantami znacząco zwiększa ryzyko AUGIB. Ryzyko stosowania NLPZ jest również większe u pacjentów powyżej 65 roku życia oraz u osób z wywiadami powikłanej lub niepowikłanej choroby wrzodowej. Wraz z wiekiem zmniejsza się ilość włókien kolagenowych, powodując utratę sprężystości błony śluzowej

i podśluzowej, a co za tym idzie większą skłonność do ich uszkodzeń²⁰. Kolejnymi czynnikami ryzyka nieżylakowego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego są zakażenie *Helicobacter pylori*²¹, nadużywanie alkoholu i palenie papierosów^{22,23} oraz zły stan odżywienia w przebiegu chorób przewlekłych.

Wykazano, że przewlekłe niedotlenienie i zmniejszona perfuzja tkanek błony śluzowej u osób z niewydolnością serca²⁴, jak również hipoksja i zwiększone stężenie wolnych rodników, wynikające z przewlekłego stanu zapalnego w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, stanowią istotny czynnik ryzyka UGIB²⁵. Te same mechanizmy prowadzą również do uszkodzeń błony śluzowej i powstawania owrzodzeń stresowych u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii i wymagających mechanicznej wentylacji²⁶. Z kolei schyłkowa niewydolność nerek, w przebiegu której dochodzi do zaburzeń funkcji płytek krwi oraz innych zaburzeń koagulacji i niestabilności hemodynamicznej również zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego²⁷.

1.3.2 Czynniki ryzyka żylakowego krwawienia z przewodu pokarmowego

Wśród czynników ryzyka wystąpienia krwawienia żylakowego należy wymienić:

- stopień zaawansowania niewydolności wątroby, oceniany w skali Child-Pugh lub jako wskaźnik prognostyczny MELD (ang. *Model of End Stage Liver Disease*), który jest niezależnym czynnikiem ryzyka krwawienia z żyłaków i zgonu^{28,29}
- nadużywanie alkoholu
- obecność na żyłakach tzw. czerwonych plamek (ang. *cherry-red spots / red points*), czyli znamion zagrażającego krwawienia. Są to punkty, w których ściana żyłaka jest cieńsza wskutek zwiększonego jej napięcia. Mogą one mieć postać wybroczyn, czasem nadżerek na cienkiej błonie śluzowej żyłaka, a świadczą o dużym ciśnieniu w jego świetle i zwiastują jego pęknięcie (Zdjęcie 4 i 5)
- wielkość żyłaków - im są one większe, tym większe jest ciśnienie panujące w świetle żyłaka i większe napięcie jego ścian, a co za tym idzie większe ryzyko pęknięcia³⁰

- wielkość gradientu ciśnień żylnych w wątrobie (*ang. hepatic venous pressure gradient HVPG*) - im większy jest gradient, tym większe jest ryzyko krwawienia. Pomiar tego parametru odzwierciedla wielkość nadciśnienia wrotnego. Gdy wartość HVPG przekroczy 10 mmHg powstają żylaki przełyku, a wartość powyżej 20 mmHg wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwotoku nie do opanowania oraz wczesnego nawrotu krwawienia i zgonu ³¹
- przebyte krwawienie z żylaków - ryzyko ponownego krwawienia z żylaków żołądka w ciągu pierwszych 5 dni wynosi 30-40% ³²
- zakażenie bakteryjne - jako czynnik ryzyka dekompensacji niewydolności wątroby, staje się niezależnym czynnikiem ryzyka krwawienia z żylaków przełyku, stąd ważna jest profilaktyka antybiotykowa po epizodzie krwawienia, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu krwawienia i zgonu
- lokalizacja żylaków - największą tendencję do krwawienia mają żylaki GOV 2 i IGV 1 oraz żylaki przełyku zlokalizowane w jego dolnej części ¹³.

1.4 Postępowanie z chorym

Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego wymaga szybkiego postawienia rozpoznania, oceny stanu ogólnego (RR, HR) i wdrożenia odpowiedniego leczenia, zaczynającego się od resuscytacji krążeniowo-płynowej oraz oceny ryzyka zgonu.

Przy podejrzeniu AUGIB, poza oceną stanu ogólnego, zebraniem dokładnych wywiadów dotyczących okoliczności i czasu wystąpienia oraz trwania objawów, współistniejących chorób, przyjmowanych leków, należy wykonać badania pomocnicze takie jak morfologia krwi obwodowej, koagulogram, podstawowe badania biochemiczne, oznaczyć grupę krwi chorego, w razie potrzeby zapotrzebować koncentrat krwinek czerwonych i świeżo mrożone osocze. W przypadku krwawienia przewlekłego pomocne może być badanie kału na obecność krwi utajonej lub badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa z angiografią naczyń jamy brzusznej, scyntygrafia z erytrocytami znaczonej technetem lub angiografia naczyń trzewnych. Natomiast podstawowym

badaniem diagnostycznym do rozpoznawania krwawienia z przewodu pokarmowego są badania endoskopowe.

Postępowanie w krwawieniu z GOPP zależy od stanu ogólnego pacjenta, innych obciążeń zdrowotnych, takich jak choroby współistniejące i przebyte interwencje zabiegowe oraz charakteru i intensywności krwawienia. Po postawieniu wstępnego rozpoznania aktywnego krwawienia niezbędna jest szybka ocena stanu hemodynamicznego chorego i potencjalnej anemizacji.

Resuscytacja hemodynamiczna u pacjentów z AUGIB polega na wypełnieniu łożyska naczyniowego, co ma na celu przywrócenie prawidłowej perfuzji tkanek, a co za tym idzie zapobiec niewydolności wielonarządowej i obniżyć śmiertelność. W przypadku dużej anemizacji należy choremu przetoczyć koncentrat krwinek czerwonych (KKCz). Zależnie od stanu ogólnego oraz chorób współistniejących istnieją dwie strategie tzw. restrykcyjnego postępowania. Pierwsza dotyczy osób bez chorób sercowo-naczyniowych w wywiadach, u których krew należy przetoczyć, gdy stężenie hemoglobiny (Hgb) obniży się ≤ 7 g/dl. Należy dążyć do wartości Hgb w przedziale 7–9 g/dl, gdyż zmniejsza to ilość nawrotów i zwiększa szanse przeżycia³³. Nieco inne jest postępowanie u pacjentów z wywiadami chorób sercowo-naczyniowych. Wówczas przetaczanie KKCz należy rozpocząć, gdy stężenie hemoglobiny jest ≤ 8 g/dl. Tu pożądanym stężeniem jest wartość Hgb ≥ 10 g/dl³³. W przypadku krwawienia pochodzenia żylakowego, docelowe stężenie Hgb powinno mieścić się w przedziale 7-9 g/dl. Dyskusyjne jest przetaczanie roztworu świeżo mrożonego osocza (FFP). Zgodnie z konsensusem Baveno VII dotyczącym nadciśnienia wrotnego, krwawienie z żylaków jest skutkiem nadciśnienia wrotnego i to na jego obniżeniu należy się skoncentrować³⁴. Z tego powodu transfuzja świeżo mrożonego osocza nie jest zalecana, ponieważ nie koryguje koagulopatii, a może prowadzić do przeciążenia objętościowego i pogorszenia nadciśnienia wrotnego.

Żylaki przełyku i/lub żołądka występują u około 50% pacjentów z marskością wątroby. Ich pęknięcie obarczone jest 20% śmiertelnością w ciągu 6 tygodni. Z kolei częstość ostrego krwawienia żylakowego wynosi około 5-15% rocznie u pacjentów z potwierdzonymi żylakami³⁵. W dostępnych wynikach badań pacjentów po przeżytym epizodzie krwawienia z żylaków wykazano istotnie wyższe ryzyko jego ponownego wystąpienia³⁶. W przypadku podejrzenia krwawienia żylakowego, zwłaszcza u pacjentów

z wywiadami marskości wątroby i krwistymi wymiotami, należy w pierwszej kolejności ustabilizować pacjenta hemodynamicznie, a następnie wykonać badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego. Zgodnie z Konsensusem z Baveno VII u pacjentów z krwawieniem żylakowym należy jak najszybciej rozpocząć podawanie leków wazoaktywnych (terlipresyna, somatostatyna, oktreotyd) i kontynuować je przez 2-5 dni ³⁴. Po resuscytacji hemodynamicznej pacjenci powinni zostać poddani gastrokopii w ciągu 12 godzin od wystąpienia początku objawów. Jeśli pacjent jest niestabilny hemodynamicznie, pomimo resuscytacji hemodynamicznej, zabieg endoskopowy należy wykonać tak szybko, jak to możliwe.

Kolejnym etapem postępowania z chorym z objawami krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest ocena i stratyfikacja ryzyka przed badaniem endoskopowym. Służą temu skale: Glasgow–Blatchford Score (GBS), Rockall Score (RS) oraz AIMS65 (stężenie albumin <30 g/l (A), INR >1,5 (I), zmieniony stan psychiczny (M), skurczowe ciśnienie krwi ≤90 mm Hg (S) i wiek >65 lat (65) ^{37,38}. Ta pierwsza służy do oceny ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego przed endoskopią i określa prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności interwencji, w tym endoskopowej. W skali brane są pod uwagę wiek chorego, stężenie mocznika, stężenie hemoglobiny (zależnie od płci), ciśnienie skurczowe oraz inne czynniki tj. czynność serca powyżej 100 uderzeń na minutę, obecność smolistych stolców, omdlenia, choroba wątroby, niewydolność serca (Tabela 1) ^{39,40}.

Tabela 1. Skala Glasgow–Blatchford (GBS)

oceniane parametry	wartość	liczba punktów
skurczowe ciśnienie tętnicze [mmHg]	100 - 109	1
	90 - 99	2
	<90	3
stężenie mocznika [mmol/l] (mg%)	6,5 – 7,9 (18,2 – 22,2)	2

Tabela 1. Skala Glasgow–Blatchford (GBS)

	8,0 – 9,9 (22,3 – 27,8)	3
	10,0 – 24,9 (27,9 – 69,8)	4
	≥ 25,0 (69,9)	6
stężenie Hgb u kobiet [g/dl]	10,0 - 11,9	1
	<10,0	6
stężenie Hgb u mężczyzn [g/dl]	12 - 12,9	1
	10 - 11,9	3
	<10,0	6
inne parametry kliniczne	tętno ≥ 100	1
	smoliste stolce	1
	omdlenie	2
	choroba wątroby	2
	niewydolność serca	2

Jeśli pacjent otrzyma 0 punktów w GBS, konieczność jakiegokolwiek interwencji (interwencja endoskopowa, transfuzja, leczenie chirurgiczne) jest minimalna. W przypadku punktacji >0, ale ≤5 ryzyko konieczności interwencji jest pośrednie, ale zwykle chorzy nie wymagają większych działań. Jeśli natomiast chory otrzyma >6 punktów potrzeba interwencji endoskopowej jest >50%. Podsumowując, skala ta ma duże znaczenie w przewidywaniu prawdopodobieństwa nawrotu krwawienia, konieczności transfuzji krwi, leczenia chirurgicznego, interwencji endoskopowej, hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii oraz śmiertelności pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego⁴¹. Skala Rockalla z kolei umożliwia ocenę pacjenta zarówno przed endoskopią (ryzyko zgonu, konieczność hospitalizacji i czasu do wykonania gastroskopii), jaki i po endoskopii (ryzyko nawrotu krwawienia i ryzyko zgonu)^{42,43} (Tabela 2 i 3).

Tabela 2. Skala Rockalla – przedendoskopowa i poendoskopowa^{39,40}

liczba punktów			
0	1	2	3

Tabela 2. Skala Rockalla – przedendoskopowa i poendoskopowa ^{39,40}

wiek (lata)	≤60	60–79	≥80	-
Tętno	≤100	>100	>100	-
ciśnienie skurczowe (mmHg)	≥100	≥100	<100	-
choroby towarzyszące	brak istotnych	-	choroba niedokrwienności serca, astma, POChP	przewlekła choroba nerek, niewydolność wątroby, uogólniony nowotwór
wynik gastroskopii	brak zmian, zespół Mallory'ego-Weissa	pozostałe rozpoznania	nowotwór złośliwy	-
znamiona krwawienia	brak, zmiana w dniu owrzodzenia	-	aktywne krwawienie, krew, skrzep, naczynie krwionośne	-

Tabela 3. Interpretacja skali Rockalla ^{39,40}

ilość punktów	pilność wykonania gastroskopii	ryzyko zgonu
---------------	--------------------------------	--------------

Tabela 3. Interpretacja skali Rockalla^{39,40}

0 - 2	tryb planowy, przyspieszony	0,1%
≥3	tryb pilny (<12h - 24h)	poważne
7	tryb wczesny, pilny (< 6h - 8h)	50%

Skala AIMS65 używana jest do stratyfikacji ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej pacjentów hospitalizowanych i prezentujących objawy krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Skala jest łatwa do obliczenia i nie wymaga informacji uzyskanych z historii medycznej pacjenta, a opiera się na wartościach parametrów rutynowo oznaczanych w laboratorium (Tabela 4). Uznaje się, że ryzyko śmiertelności jest niskie < 2 punktów oraz wysokie ≥ 2. Skala ta jednak nie określa pilności interwencji endoskopowej u pacjentów z UGIB.

Tabela 4 Skala AIMS65^{37,38}

oceniany parametr	ilość punktów
stężenie albumin (A) <30 g/l	1
INR (I) >1,5	1
nieprawidłowy/zmieniony stan psychiczny (M)	1
ciśnienie skurczowe (S) ≤90 mm Hg	1
wiek > 65	1

Przedstawione skale były szeroko analizowane i opisywane w piśmiennictwie^{39,44}. Dotychczas przedstawione wyniki sugerują, by stosować skalę Glasgow Blatchford, gdyż ma wysoką dokładność w przewidywaniu konieczności interwencji szpitalnej lub zgonu. Z kolei wynik ≤1 może stanowić granicę między pacjentami wymagającymi hospitalizacji, a pacjentami, których z powodzeniem można leczyć ambulatoryjnie⁴⁵. Na podstawie analizy wielu doniesień w 2019 roku został opublikowany konsensus ustalony przez International Consensus Group, w którym rekomenduje się używanie w prognozowaniu ryzyka skali Glasgow-Blatchford, gdyż ma ona wysoką czułość, a szansa błędnej

kwalifikacji do grupy niskiego ryzyka pacjenta z wysokim ryzykiem wynosi $\leq 1\%$. Inaczej przedstawia się analiza przed-endoskopowej skali Rockalla, gdyż pomimo dobrej czułości, odsetek błędnej kwalifikacji pacjentów z wysokim ryzykiem wynosi od 4% do 7% ⁴⁶.

Kolejnym etapem postępowania z pacjentem z aktywnym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego w czasie oczekiwania na interwencję endoskopową jest włączenie do leczenia inhibitora pompy protonowej (IPP). Początkowo w bolusie 80 mg omeprazolu (lub jego odpowiednika), a następnie w ciągłym wlewie dożylnym z prędkością 8 mg/h przez 72h ⁴⁷. Niezalecane jest natomiast stosowanie somatostatyny (w przypadku krwawienia nieżylakowego), kwasu traneksamowego czy oktreotydu. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Gastroenterologicznej (ESGE) u pacjentów w ciężkim stanie lub z trwającym aktywnym krwawieniem należy stosować erytromycynę, jako leczenie prokinetyczne ³³. Jednorazowe podanie tego leku w dawce 250 mg dożylnie, około 30-120 minut przed gastroskopią, przyspiesza opróżnianie żołądka, a co za tym idzie umożliwia łatwiejsze i szybsze zlokalizowanie źródła krwawienia (zwłaszcza w masywnym krwotoku), zastosowanie odpowiedniej metody endoskopowego tamowania krwawienia, i w konsekwencji skrócenie czasu trwania całej procedury ⁴⁸.

2. Badania endoskopowe diagnostyczne i terapeutyczne

Podstawą leczenia ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest leczenie skojarzone. Poza stabilizacją hemodynamiczną pacjenta poprzez zastosowanie płynów koloidowych i przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, stosuje się leczenie farmakologiczne połączone z terapią endoskopową. ESGE nie zaleca rutynowego zakładania sondy nosowo-żołądkowej, z uwagi na brak ewidentnego wpływu na poprawę widoczności błony śluzowej w badaniu endoskopowym, a sama procedura jest źle tolerowana i niekomfortowa dla chorego ³³.

2.1 Metody endoskopowego tamowania krwawienia nieżylakowego

ESGE zaleca wykonanie wczesnej (≤ 24 godzin) diagnostyki endoskopowej górnego odcinka przewodu pokarmowego po resuscytacji hemodynamicznej i nie zaleca pilnego (≤ 12 godzin) badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego, ponieważ w porównaniu z wczesną gastroscopią wyniki nie są istotnie lepsze ³³. Pilna diagnostyka endoskopowa (≤ 12 godzin) powinna natomiast zostać wykonana u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie (pomimo resuscytacji krążeniowo-płynowej), u których doszło do krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas hospitalizacji lub u chorych, którzy mają bezwzględne przeciwwskazania do przerwania terapii antykoagulacyjnej.

Endoskopowe metody tamowania nieżylakowego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego dzieli się na iniekcyjne, mechaniczne i termiczne. Technika iniekcyjna umożliwia uzyskanie hemostazy w dwojaki sposób. Pierwszy mechanizm wykorzystuje swoiste działanie substancji podawanej za pomocą jednorazowej igły do światła krwawiącego naczynia lub w jego pobliżu, co w efekcie powoduje wytworzenie skrzepu po podaniu klejów fibrynowych, miejscowego stanu zapalnego po podaniu substancji drażniących (alkohol absolutny (etanol 98%)), albo obkurczenie naczynia po podaniu adrenaliny. Drugi mechanizm działa jak swoistego rodzaju „opatrunek uciskowy” utworzony przez zbiorniki podanego podśluzowo dookoła źródła krwawienia (w 4 kwadranty) leku. Tworzy ona „poduszcзки” uciskające naczynie w warstwie śluzowej i podśluzowej. Najczęściej stosowaną w tej technice podczas interwencji endoskopowych substancją jest roztwór adrenaliny w soli fizjologicznej w stężeniu 1:10000 (Zdjęcie 8).



Zdjęcie 8. Owrzodzenie żołądka ostrzyknięte roztworem adrenaliny i z założonym klipsem

Techniki hemostazy mechanicznej polegają na bezpośrednim zaciśnięciu krwawiącego naczynia za pomocą klipsów hemostatycznych, opasek gumowych lub pętli z tworzywa sztucznego. W tej metodzie najczęściej stosowane są klipsy hemostatyczne, które można założyć bezpośrednio na krwawiące naczynie. Za pomocą ramion klipsa

możliwe jest również zbliżenie brzegów krwawiącego owrzodzenia lub śluzówki. Klipsy hemostaticzne dostępne są w różnych rozmiarach, różnią się między sobą kątem rozwarcia i długością ramion. Niektóre klipsy mają możliwość obrotu o 360 stopni, co pozwala na uzyskanie odpowiedniej pozycji do złapania krwawiącego naczynia oraz możliwość wielokrotnego otwarcia i zamknięcia ramion przed ostatecznym zrzuceniem klipsa, co zapewnia precyzję działania hemostaticznego (Zdjęcie 9 i 10).



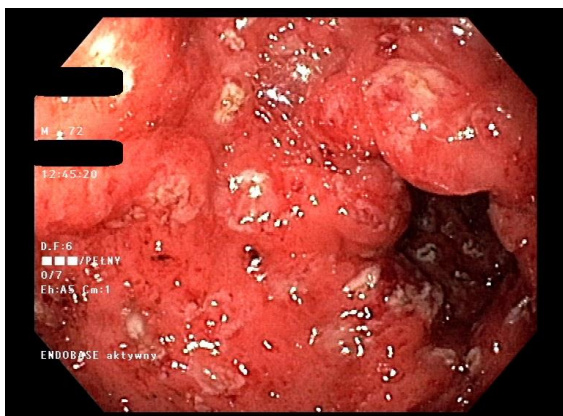
Zdjęcie 9. Zmiana Dieulafoya z założonym klipsem hemostaticznym



Zdjęcie 10. Naczynie w dnie owrzodzenia zamknięte klipsem

Techniki termicznej hemostazy mogą być kontaktowe lub bezkontaktowe i wykorzystują koagulację mono- albo bipolarną. Metody kontaktowe polegają na bezpośrednim ucisku krwawiącego miejsca przez specjalną sondę i zadziałaniu energią. W przypadku zastosowania koagulacji dwu- lub wielobiegunowej prąd lub ciepło przepływa pomiędzy elektrodami umieszczonymi na końcówce sondy. Koagulacja jednobiegunowa natomiast wykorzystuje przepływ prądu między dwoma elektrodami - czynną na cewniku i bierną na skórze pacjenta, co powoduje głębszą penetrację i większe ryzyko perforacji ściany przewodu pokarmowego podczas tamowania krwawienia. Z tego powodu metoda ta nie jest zalecana rutynowo do tamowania krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, za wyjątkiem aktywnego krwawienia podczas sfinkterotomii czy rozległej polipektomii. Najpowszechniej stosowaną techniką termicznej hemostazy jest koagulacja bezkontaktowa z wykorzystaniem plazmy argonowej (*argon plasma coagulation* – APC), czyli strumienia zjonizowanego argonu, który jest nośnikiem energii. Metoda ta wykorzystywana jest do tamowania krwawienia ze zmian powierzchniowych

(malformacje naczyniowe) lub zmian o trudnej z punktu widzenia endoskopowego lokalizacji (Zdjęcie 11 i 12).

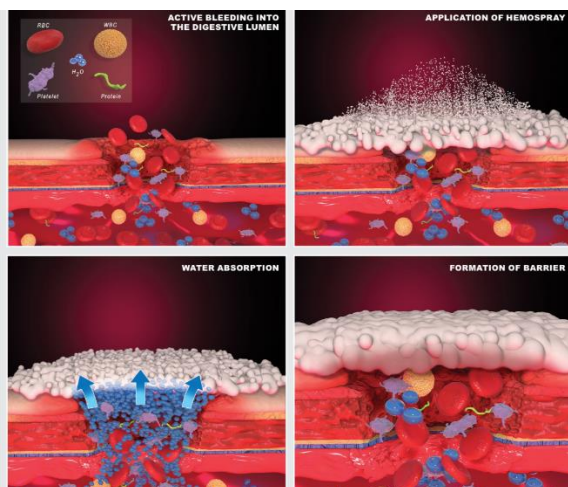


Zdjęcie 11. Żołądek arbuźowaty GAVE po zabiegu APC



Zdjęcie 12. Owrzodzenie żołądka po zastosowaniu techniki łączonej: klips hemostatyczny + APC

W wyjątkowych sytuacjach, gdy tradycyjne metody endoskopowego tamowania krwawienia zawodzą, a krwawienie jest masywne lub o trudnej lokalizacji można użyć związku nieorganicznego jakim jest proszek hemostatyczny. Za pomocą specjalnie dedykowanego cewnika wyprowadzanego przez kanał roboczy endoskopu, rozpyła się go w świetle przewodu pokarmowego. Jego działanie polega na absorpcji wody i wytworzeniu nieprzepuszczalnej warstwy uszczelniającej krwawiące miejsce, tworząc tym samym swoego rodzaju spoisty opatrunek (Zdjęcie 13⁴⁹ i Zdjęcie 14).



Zdjęcie 13. Schemat działania proszku hemostatycznego HemoSpray® firmy Cook

Zdjęcie 14. Rozpylenie proszku hemostatycznego HemoSpray® firmy Cook



2.2 Metody endoskopowego tamowania krwawienia żylakowego

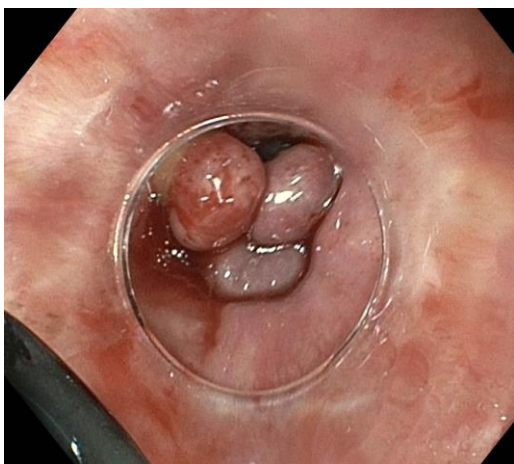
Zgodnie z Konsensusem Baveno VII w przypadku podejrzenia ostrego żylakowego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, gastroskopia powinna zostać wykonana w ciągu 12 h od wystąpienia objawów, po resuscytacji hemodynamicznej pacjenta. Jeśli chory jest niestabilny, zabieg endoskopowy należy wykonać tak szybko, jak to możliwe ³⁴. Leczenie aktywnego żylakowego krwawienia, poza interwencją endoskopową i profilaktyką antybiotykową, wymaga jak najszybszego włączenia do terapii leków naczynioruchowych, tj somatostatyny, terlipresyny, oktreotydu, i kontynuacji tego leczenia przez 3 - 5 dni.

Aby w trakcie gastroskopii rozpoznać żylaki jako źródło krwawienia, należy w trakcie badania uwidocznić aktywnie krwawiący żylak, stwierdzić obecność skrzepu nad żylakiem lub tzw. czopu płytkowego („*white nipple sign*”) lub cechy aktywnego krwawienia przy współistnieniu żylaków bez innej uchwytej przyczyny krwawienia. Sarin i wsp. w swoim opracowaniu przedstawił charakterystyczne endoskopowe cechy świadczące o krwawieniu z żylaków przełyku lub żołądka ⁵⁰:

1. Bezpośrednie uwidocznienie krwi (tryskającej lub sączącej się) pochodzącej z żylaków przełyku lub żołądka.
2. Obecność żylaków połączenia żołądkowo-przełykowego ze znamionami niedawno przebytego krwawienia, takimi jak skrzep czy „*white nipple sign*”.
3. Obecność żylaków z czerwonymi znamionami (nadżerki, angiektazje) i obecność krwi w żołądku przy braku innego źródła krwawienia.
4. Obecność żylaków z czerwonymi znamionami zagrażającego krwawienia (*ang. „cherry red spots*”) i kliniczne objawy krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, bez obecności krwi w żołądku.

Do endoskopowego tamowania żylakowego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego wykorzystuje się metody iniekcyjne (sklerotyzacja) i mechaniczne. W przypadku żylaków przełyku jako metodę iniekcyjną do skleroterapii wykorzystuje się Aethoxysklerol zawierający polidokanol, który po podaniu przez jednorazową igłę do światła żylaka i jego okolicę, powoduje miejscowe uszkodzenie śródbłonna, a w konsekwencji obliterację żylaka. Najpowszechniej jednak stosowaną

metodą endoskopowego tamowania krwawienia z żyłaków przełyku jest zakładanie gumowych opasek na żyłaki (ang. *endoscopic variceal ligation* - EVL) (Zdjęcie 15).



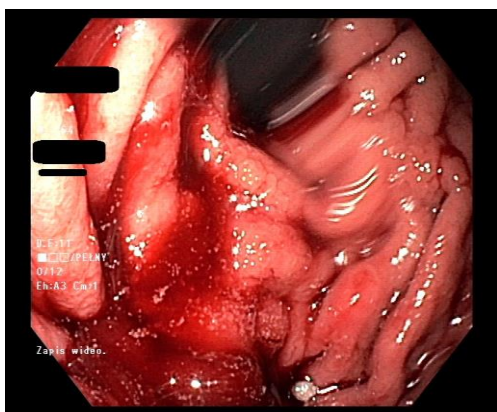
Zdjęcie 15. Opaski założone na żyłaki przełyku



Zdjęcie 16. Opaska założona na krwawiący żylak przełyku

Zabieg ten polega na zasysaniu ścian żyłaka do wnętrza specjalnej nasadki zamontowanej na końcu endoskopu. Ważne, by zabieg opaskowania rozpocząć od połączenia żołądkowo-przełykowego i iść stopniowo ku górze. Zamontowany zestaw wyposażony jest w kołowrotek, który służy do zrzucania kolejnych gumowych opasek z nasadki na żyłak. Po zassaniu żyłaka i wypełnieniu nim światła nasadki, należy przekręcić o 360 stopni pokrętko kołowrotka, dzięki czemu następuje zrzucenie/zwolnienie gumowej opaski na zassany żyłak. Opaska ta zaciska się na podstawie żyłaka i powoduje jego wykrzepianie (Zdjęcie 16).

W przypadku pacjentów, u których przyczyną krwawienia są żyłaki połączenia żołądkowo-przełykowego (GOV) lub izolowane żyłaki żołądka (IGV) metodą z wyboru



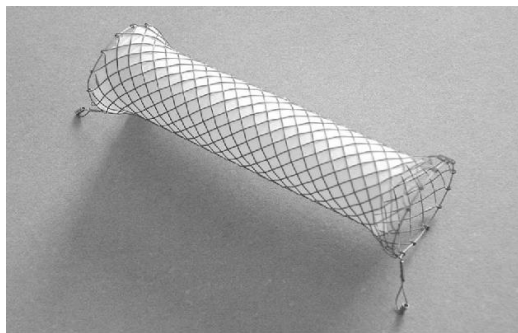
Zdjęcie 17. Krwawiące żyłaki GOV2



Zdjęcie 18. Stan po obliteracji żyłaków dna żołądka histoakrylem.

jest terapia iniekcyjna, polegająca na podaniu przez jednorazową igłę do światła żyłaka kleju tkankowego (cyjanoakrylan N-butyłu / histoakrylu). Poprzez polimeryzację jego cząsteczek po kontakcie z krwią, powstaje twarda masa wypełniająca żyłak i powodująca jego wykrzepienie oraz zamknięcie światła (Zdjęcie 17 i 18).

Kolejną metodą tamowania krwawienia z żyłaków przełyku jest zastosowanie samorozprężalnej protezy metalowej typu SX-Ella Danis. Jest to specjalnie zaprojektowany nitinolowy stent, z unikalnym zmiennym splotem zapobiegającym migracji i pokryty silikonem. Średnica protezy wynosi 25mm, z dystalnym kołnierzem średnicy 30mm i 2mm niepokrywanym odcinkiem, dzięki czemu możliwe jest



Zdjęcie 19. Proteza typu SX-Ella Danis

kontrolowane zakotwiczenie, uszczelnienie i wrastanie tkanek. Na obu końcach stentu znajdują się dwie pętle wykonane ze stopu medycznego ze złotym znacznikiem, aby łatwo było go usunąć (Zdjęcie 19). Proteza jest umieszczona na specjalnym zestawie wprowadzającym, umożliwiając rozprężenie stentu bez kontroli fluoroskopowej.

W przeciwieństwie do sondy Sengstakena-Blakemore'a, protezę typu Danis można pozostawić na znacznie dłuższy czas niż 72h, tj. na 1–2 tygodnie ⁵¹.

V CEL PRACY

1. Charakterystyka pacjentów leczonych w trybie dyżurowych z powodu ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
2. Ocena skuteczności dyżurowych interwencji endoskopowych w leczeniu ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego.
3. Ocena czynników warunkujących skuteczność leczenia endoskopowego krwawień z górnego odcinka w trybie dyżurowym.

VI BADANA POPULACJA I METODY

1. Uczestnicy badania

Na potrzeby badania wykorzystano dane kliniczne pacjentów Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (CSK UCK WUM), u których przeprowadzono interwencję endoskopową w trybie ostrodyżurowym z powodu AUGIB w okresie od 1 lipca 2016 roku (inicjacja programu całodobowych dyżurów endoskopowych we wszystkie dni tygodnia w CSK UCK WUM) do 31 grudnia 2020 roku. Liczebność grupy (n=752) badanej była zdeterminowana liczbą przeprowadzonych interwencji w badanym okresie, a z analiz dostępnego piśmiennictwa wynika, że liczebność zebranej grupy jest nie mniejsza od grup badanych w opublikowanych dotychczas wynikach.

W Uniwersyteckim Centrum Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pełnione są całodobowe dyżury endoskopowe, zapewniające możliwość wykonania badań endoskopowych przewodu pokarmowego, poza zwykłymi godzinami pracy Pracowni Endoskopowej. Wstępnej kwalifikacji do zabiegu dokonuje lekarz dyżurny kliniki, w której hospitalizowany jest pacjent. Po porozumieniu z lekarzem dyżurnym Pracowni Endoskopowej i podjęciu decyzji o konieczności interwencji endoskopowej w trybie dyżurowym wzywany jest zespół endoskopowy składający się z lekarza i pielęgniarki endoskopowej. Równolegle podejmowane są niezbędne czynności resuscytacyjne, leczenie farmakologiczne i zlecane są wymagane badania dodatkowe.

Kryteria włączenia do badania:

- pacjenci z objawami AUGIB leczeni endoskopowo w ramach ostrego dyżuru (poza godzinami pracy Pracowni Endoskopowej).

Kryteria wykluczające z badania:

- pacjenci bez objawów AUGIB
- potwierdzone źródło krwawienia z dolnego lub środkowego odcinka przewodu pokarmowego
- interwencja endoskopowa podjęta z powodu objawów AUGIB poza ostrym dyżurem, tzn. w godzinach zwykłej ordynacji szpitala (poniedziałek - piątek w godzinach 08:00- 15:00).

2. Metody

Wykonano retrospektywną analizę dokumentacji medycznej. Oceniono podstawowe dane demograficzne, choroby współistniejące, przyjmowane leki, przebyte zabiegi operacyjne, konieczność i ilość przetoczonych jednostek preparatów krwiopochodnych. Analizowano przyczyny krwawienia (żylakowa lub nieżylakowa), efektywność rozpoznania miejsca aktywnego krwawienia w trakcie zabiegu endoskopowego oraz skuteczność zahamowania krwawienia podczas pierwszej wykonanej gastroskopii oraz porę dnia, o której przeprowadzono interwencję. Krwawienie z owrzodzeń oceniane było w skali Forresta⁶. Żylaki przełyku oceniane były w klasyfikacji OMED wg MST 3.0 (*Minimal Standard Terminology for Endoscopy*). Wśród danych klinicznych oceniana była czynność serca zarejestrowana podczas kwalifikacji do zabiegu, wartość ciśnienia tętniczego, czas od początku objawów do badania endoskopowego, czas trwania interwencji endoskopowej, zastosowane metody hamowania krwawienia. Spośród badań laboratoryjnych oceniane było stężenie mocznika, zarówno przed, jak i po interwencji, wartość hematokrytu, INR, stężenie hemoglobiny i płytek krwi. Dla większości pacjentów, zależnie od dostępności danych, została wyliczona skala Rockalla i Glasgow–Blatchford. Nie wyliczono skali AIMS65, gdyż nie służy ona do określenia pilności interwencji endoskopowej u pacjentów z AUGIB.

Skuteczność zabiegu oceniano wyłącznie względem pacjentów, u których zidentyfikowano przyczynę krwawienia i obecne były cechy aktywnego krwawienia. Podobnie czas nawrotu krwawienia analizowano wyłącznie w podgrupie chorych, u których wystąpiło ponowne krwawienie, a ilość przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych analizowano w podgrupie wymagającej przetoczenia tego składnika krwi.

Dla celów badania pacjenci nie byli poddawani dodatkowym procedurom diagnostycznym, ani terapeutycznym, ani nie byli proszeni o wypełnianie dodatkowych kwestionariuszy, nie byli również ankietowani telefonicznie lub w inny sposób. Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym zatwierdziła protokół badania.

3. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna uzyskanych wyników w zakresie statystyki opisowej, analizy korelacji oraz zależności między poszczególnymi zmiennymi była przeprowadzona za pomocą programu *Statistica v. 12*. Analizy dla zmiennych ilościowych wykonano przy pomocy testu t w przypadku normalnego rozkładu lub testu U-Manna Whitney'a w przypadku rozkładu innego niż normalny. Dla zmiennych jakościowych stosowano test Chi2 z odpowiednimi poprawkami z uwagi na liczebności oczekiwane.

Analizę statystyczną w zakresie regresji logistycznej, w tym poszukiwanie modelu wieloczynnikowego opisującego efektywność interwencji oraz analizę pola pod krzywą ROC dla modelu wykonano przy pomocy programu *Medcalc*. Różnice pomiędzy grupami uznawano za istotne, gdy $p < 0,05$. Dla niektórych zmiennych liczba przypadków uwzględnionych w analizie jest mniejsza niż liczebność próby, co wynika z dostępności analizowanych danych.

VII WYNIKI

1. Charakterystyka badanej populacji

Badaną grupę utworzyło 752 pacjentów (480 mężczyzn i 272 kobiety) o medianie wieku 61,5 lat (Tabela 5).

Tabela 5. Charakterystyka grupy badanej

	kobiety	mężczyźni	razem
płeć, n (%)	272/752 (36,1)	480/752 (63,9)	752 (100)
wiek, lata, mediana [IQR]	66 [54 – 79]	61 [48 – 70]	62 [50-74]
zabieg w godzinach nocnych: 22:00-8:00 n (%)	55 (21)	105 (21,8)	160 (21,5)
przyczyna krwawienia nieżylakowa, n (%)	123 (45)	209 (43)	332 (44,2)
wrzód żołądka, n (%)	33 (12)	45 (9)	78 (10,4)
wrzód dwunastnicy, n (%)	41 (15)	92 (19)	133 (17,7)
zespół Mallory'ego- Weissa, n (%)	2 (0,7)	11 (2,3)	13 (1,7)
zmiana Dieulafoy, n (%)	8 (3)	10 (2)	18 (2,4)
żylaki przełyku, n (%)	55 (20)	92 (19)	147 (19,6)
żylaki dna żołądka, n (%)	44 (16)	59 (12)	103 (13,7)
czas hospitalizacji, dni, mediana [IQR]	12 [5 – 24]	10 [5 – 26]	10 [5 – 26]
zgon, n (%)	24/272 (9)	48/480 (10)	72 (9,6)

IQR - rozstęp kwartyłowy; n (%) - liczność podgrupy, dla której określono status zmiennej i procent, dla której zmienna wystąpiła

Nieżyłakowa przyczyna krwawienia była około dwukrotnie częstsza niż przyczyna żyłakowa. U około 1/3 chorych podczas zabiegu nie uwidoczniiono cech aktywnego krwawienia. Niemal co 10 pacjent zmarł z powodu krwawienia. U 174 osób (23,1%) stwierdzono obecność żyłaków w górnym odcinku przewodu pokarmowego, w tym żyłaki przełyku opisano u 147 chorych (OMED I – u 11 chorych, OMED II – u 76 chorych, OMED III – u 60 chorych), izolowane żyłaki dna żołądka u 27 (IGV1 - u 25 pacjentów, IGV2 – u 2 pacjentów), żyłaki połączenia żołądkowo-przełykowego (GOV) u 20 pacjentów: GOV1 u 11, a GOV2 u 9 osób. Aktywne, wymagające interwencji krwawienie żyłakowe stwierdzono u 163 chorych. Z kolei krwawienie o etiologii nieżyłakowej dotyczyło 332 pacjentów, z czego główną przyczyną była choroba wrzodowa dwunastnicy (133 pacjentów) i żołądka (78 chorych), a u 10 pacjentów stwierdzono więcej niż jedno źródło krwawienia. Niektórzy pacjenci, poza aktywnie krwawiącym owrzodzeniem, mieli również owrzodzenia niekrwawiące, które nie były kwalifikowane jako przyczyna krwawienia. Wszystkie owrzodzenia zostały ocenione w skali Forresta (Tabela 6)

Tabela 6. Krwawienia z owrzodzeń ocenione w skali Forresta

	skala Forresta					
	I a	I b	II a	II b	II c	III
	aktywne tętniące krwawienie	aktywne sączące krwawienie	niekrwawiące naczynie w dnie	skrzep w dnie	przebarwienie/hematyna w dnie	białe dno pokryte włóknikiem
liczba pacjentów, n (%)	21 (9)	55 (23)	54 (23)	41 (17)	28 (12)	36 (15)

Inne przyczyny krwawienia o etiologii nieżyłakowej zestawiono ilościowo w Tabeli 7.

Tabela 7. Inne przyczyny krwawienia nieżylakowego

przyczyny krwawienia nieżylakowego	n
krwawienie z brodawki Vatera po sfinkterotomii	23
malformacja naczyniowa typu Dieulafoy	18
owrzodzenie w zespoleniu chirurgicznym	18
pęknięcie błony śluzowej żołądka	17
zespół Mallory'ego-Weissa	13
owrzodzenie przełyku	12
nadżerki żołądka	11
rozejście się zespolenia chirurgicznego	10
gastropatia krwotoczna	9
zmiany naczyniowe	9
nowotwór złośliwy (wpustu, żołądka, drażący trzustki)	8
inne (przetoka, po biopsji, skaza krwotoczna, z dróg żółciowych, GIST, łoża po ampulektomii, stan po nekrozektomii)	8
zapalenie przełyku	7
żołądek arbusowaty (GAVE)	3
duodenopatia nadżerkowa lub obrzękowa	3
gastropatia wrotna	2

Pozostali chorzy to pacjenci, u których podczas interwencji endoskopowej nie stwierdzono aktywnego krwawienia (257 osób), w tym nie udało się uwidocznić miejsca krwawienia z powodu złych warunków badania, źle oczyszczonego żołądka lub masywnych skrzepów nie dających się spłukać (30 osób). Za skuteczność interwencji endoskopowej uznano całkowite zatrzymanie aktywnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, bez nawrotu objawów i konieczności podejmowania ponownej

interwencji endoskopowej lub chirurgicznej, jak również stałą normalizację parametrów morfotycznych krwi. W całej badanej populacji 90% zabiegów, w których uwidoczniło przyczynę krwawienia, oceniono jako skuteczne (477 badanych).

W części badanej populacji dane uzyskane z analizy dokumentacji medycznej pozwalały na określenie ryzyka zgonu, konieczności hospitalizacji i czasu do wykonania gastrokopii ocenianego w skalach Rockalla i Glasgow-Blatchford. Średnia liczba punktów u pacjentów zgłoszonych do leczenia endoskopowego w trybie dyżurowym wyniosła w skali Rockalla 3 punkty [IQR 1 - 4], a w skali Glasgow-Blatchford 10 [IQR 6-12].

1. Pora roku i dnia, a częstość ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości wezwań do tamowania krwawień o etiologii żylakowej i nieżylakowej w zależności od pory roku (Tabela 8), zaobserwowano jedynie niewielką przewagę 23,3% vs 27,3% krwawień nieżylakowych w okresie jesiennym.

Tabela 8. Pory roku a częstość krwawień

Pora roku	Krwawienie żylakowe, n (%)	Krwawienie nieżylakowe, n (%)	Brak cech aktywnego krwawienia, n (%)	Razem, n (%)
Jesień	38 (23,3)	88 (27,3)	70 (27,2)	199 (26,5)
Zima	40 (24,5)	79 (24,5)	63 (24,5)	182 (24,2)
Wiosna	46 (28,2)	86 (26,7)	59 (23)	195 (25,9)
Lato	39 (23,9)	69 (21,4)	65 (25,3)	176 (23,4)

Najrzadziej endoskopowy zespół dyżurowy wzywano w czasie pełni i nowiu księżyca, a interwencje w tych dniach stanowiły <10% wszystkich wezwań zespołu dyżurnego do krwawień, jednak różnice nie były istotne statystycznie (Tabela 9).

Tabela 9. Ostrodyżurowe interwencje endoskopowe z powodu AUGIB w zależności od fazy księżyca

Faza księżyca	Krwawienie żylakowe		Krwawienie nieżylakowe		Brak aktywnego krwawienia		Podsumowanie	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nów	2	1%	2	0%	6	2,5%	10	1%
Pełnia	3	2%	12	4%	6	2,5%	22	3%
Pozostałe 2 fazy	169	97%	318	96%	230	95%	717	96%

Dostrzeżono różnicę w ilości gastrokopii przeprowadzonych w dni powszednie i wolne od pracy, ale powiązано to z różnym czasem trwania dyżuru endoskopowego (16h vs 24h). Najwięcej wezwań zaobserwowano w soboty. Rozkład interwencji w zależności od przyczyny krwawienia i dnia tygodnia przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Dni tygodnia a częstość krwawień

Dzień tygodnia	Krwawienie żylakowe, n (%)	Krwawienie nieżylakowe, n (%)	Brak cech aktywnego krwawienia, n (%)	Razem, n (%)
Poniedziałek	27 (16,7)	27 (8,4)	32 (12,5)	86 (11,5)
Wtorek	19 (11,7)	40 (12,4)	40 (15,6)	102 (13,6)
Środa	21 (13)	36 (11,2)	23 (8,9)	80 (10,7)
Czwartek	26 (16,1)	54 (16,8)	31 (12)	112 (14,9)
Piątek	13 (8,0)	56 (17,4)	33 (12,8)	104 (13,8)
Sobota	35(21,6)	70 (21,7)	58 (22,6)	167 (22,2)
Niedziela	21 (13)	39 (12,1)	40 (15,6)	100 (13,3)

W nocy wykonano 160 zabiegów endoskopowego tamowania krwawienia wykonano, a 592 w ciągu dnia (Tabela 11). Zabiegi wykonywane w ciągu dnia, tzn. w godzinach pomiędzy 8:00 a 22:00, dotyczyły dni wolnych od pracy (weekendy oraz święta) a w godzinach pomiędzy 15:00 a 22:00 dni roboczych, Gastroskopie w trybie dyżurowym przeprowadzone w ciągu dnia stanowiły 78,5 %, ze średnim czasem interwencji 23 minuty, a interwencje nocne stanowiły 21,5 %, ze średnim czasem trwania procedury 26 minut (Tabela 12). Czas trwania zabiegów był dłuższy po godzinie 22:00. Konieczność powtórnego badania i leczenia endoskopowego („*second look*”), wystąpiła częściej u pacjentów, u których pierwszy zabieg był wykonywany w nocy (Tabela 12). Skuteczną hemostazę osiągnięto w 85,2% zabiegów wykonanych w godzinach dziennych i w 77,6% w trakcie zabiegów wykonanych w godzinach nocnych.

Tabela 11. Częstość krwawień a pora dnia

Przedział czasowy	Krwawienie żylakowe, n (%)	Krwawienie nieżylakowe, n (%)	Brak cech aktywnego krwawienia, n (%)	Razem, n (%)
01:00 - 03:00	17 (10,4)	21 (6,5)	15 (5,8)	54 (7,2)
04:00 - 06:00	5 (3,1)	9 (2,8)	5 (2)	19 (2,5)
07:00 - 09:00	10 (6,1)	22 (6,8)	14 (5,4)	46 (6,1)
10:00 - 12:00	14 (8,6)	25 (7,8)	28 (11)	67 (8,9)
13:00 - 15:00	18 (11,0)	50 (15,5)	34 (13,2)	106 (14,1)
16:00 - 18:00	28 (17,2)	68 (21,1)	44 (17,1)	143 (19,0)
19:00 - 21:00	47 (28,8)	88 (27,3)	83 (32,3)	219 (29,1)
22:00 - 24:00	24 (14,7)	39 (12,1)	34 (13,2)	98 (13,0)

Tabela 12. Zabiegi endoskopowym przeprowadzone w godzinach nocnych i w ciągu dnia.

	zabieg w godzinach nocnych: N = 160	zabieg w ciągu dnia: N = 592	<i>p</i>
płeć K/M, n (%)	55/105 (35/65)	217/375 (36/64)	0,747
wiek, lata, mediana [IQR]	62 [50-72]	62 [50-75]	0,653
czas trwania zabiegu, minuty, mediana [IQR]	21 [11-36]	17 [10-28]	0,020
przyczyna: nieżylakowa, n (%)	65 (40,6)	267 (45,1)	0,312
wrzód żołądka, n (%)	18 (11,3)	60 (10,1)	0,668
wrzód dwunastnicy, n (%)	24 (15)	109 (18,4)	0,311
zespół Mallory'ego-Weissa, n (%)	1 (0,6)	12 (2,0)	0,387
zmiany Dieulafoy, n (%)	3 (1,9)	15 (2,5)	0,848
żylaki przetyku, n (%)	39 (23,8)	108 (18,4)	0,131
żylaki dna żołądka, n (%)	18 (10,6)	85 (14,5)	0,552
skuteczna hemostaza, n (%)	90 (77,6)	335 (85,2)	0,051
punktacja w skali Glasgow – Blatchford, mediana [IQR]	10 [7-12]	10 [6-12]	0,713
punktacja w skali Rockalla, mediana [IQR]	3 [1-5]	3 [1-4]	0,224
nawrót krwawienia, n (%)	33 (20)	98 (16,7)	0,437
czas do nawrotu krwawienia, dni, mediana [IQR]	2 [2-6]	2 [2-6]	0,480
<i>second look</i> , n (%)	48 (29,7)	130 (22,2)	0,049

IQR - rozstęp kwartyłowy; N - licznosc grupy; n (%) - licznosc osob, dla ktorej okreslono status zmiennej i procent, dla ktorej zmienna wystapila;

3. Krwawienia nieżylakowe

Średni wiek chorych w grupie krwawień nieżylakowych był wyższy (64 lata) w porównaniu do pozostałych pacjentów (59 lat, $p = 0,00012$). Niektórzy pacjenci, poza krwawiącym owrzodzeniem, mieli również owrzodzenia niekrwawiące, które nie były przyczyną krwawienia. Porównano czas trwania zabiegu tamowania krwawienia z przyczyn nieżylakowych (26 min) i pozostałych przyczyn (20 min, $p < 0,00001$). Skuteczność tamowania krwawienia z przyczyn nieżylakowych była wyższa niż dla przyczyn żylakowych (87,9 % vs 75,6%, $p = 0,00036$). Pacjenci, którzy zostali poddani gastrokopii w trybie dyżurowym, w ocenie przedzabiegowej otrzymali średnio 9 punktów w skali Glasgow-Blatchford oraz 3,2 punkty w przedendoskopowej skali Rockalla. W grupie pacjentów z krwawieniem nieżylakowym były wyższe wartości punktów w skali Rockalla ($p = 0,016$) i Glasgow-Blatchford ($p = 0,015$) w porównaniu do osób, u których nie stwierdzono cech krwawienia w badaniu endoskopowym. Pacjenci z krwawieniem nieżylakowym byli hospitalizowani dłużej (21 dni) niż pozostali chorzy (17 dni, $p = 0,03596$). Charakterystykę podgrupy z krwawieniem o etiologii nieżylakowej przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Charakterystyka podgrup z krwawieniem z przyczyny nieżylakowej i pozostałych pacjentów (z krwawieniem żylakowym i bez krwawienia)

	krwawienia nieżylakowe N = 332	pozostali pacjenci N = 420	<i>p</i>
płeć K/M, n (%)	124/208 (37/62)	148/272 (35/65)	0,586
wiek, lata, mediana [IQR]	65 [53-78]	60 [49-71]	0,000
zabieg w godzinach nocnych, n (%)	65 (19,6)	97 (23,1)	0,312
czas trwania zabiegu, minuty, mediana [IQR]	21 [14-34]	15 [8-26,5]	0,000
skuteczna hemostaza, n (%)	295 (89,0)	180 (75,6)	0,000
punktacja w skali Glasgow – Blatchford, mediana [IQR]	10 [6 - 12]	10 [7 -12]	0,956
punktacja w skali Rockalla, mediana [IQR]	3 [1 -5]	3 [1 -4]	0,600

Tabela 13. Charakterystyka podgrup z krwawieniem z przyczyny nieżyłakowej i pozostałych pacjentów (z krwawieniem żyłakowym i bez krwawienia)

	krwawienia nieżyłakowe N = 332	pozostali pacjenci N = 420	<i>p</i>
terlipresyna, n (%)	4 (1,2)	44 (10,5)	0,000
nawrót krwawienia, n (%)	65 (19,6)	66 (15,7)	0,165
czas do nawrotu krwawienia, dni, mediana [IQR]	2 [2 -7]	2 [2-6]	0,888
<i>second look</i> , n (%)	81 (24,4)	97 (23,4)	0,744
czas hospitalizacji, dni, mediana [IQR]	12 [5-27]	10 [4-23]	0,036
zgon, n (%)	33 (9,9)	39 (9,3)	0,752
Ocena przed zabiegiem			
HR, mediana [IQR]	89,5 [75-100]	86 [75-100]	0,822
SBP, mmHg, mediana [IQR]	110 [90-125]	110 [100-125]	0,187
mocznik surowica, g/dl, mediana [IQR]	81 [54-128]	64,5 [40-96]	0,003
Hgb, g/dl, mediana [IQR]	8 [6,6-9,6]	7,9 [6,7-9,4]	0,998
HCT, %, mediana [IQR]	23,9 [20-28,4]	23,8 [20,2-28,1]	0,864
INR, mediana [IQR]	1,24 [1,1-1,6]	1,35 [1,15-1,69]	0,006
APTT, sekundy, mediana [IQR]	27,9 [24,7-33,8]	28,5 [25,3-33,6]	0,502
PLT [tyś/ μ L], mediana [IQR]	208,5 [133-301]	155 [89-253]	0,000

Tabela 13. Charakterystyka podgrup z krwawieniem z przyczyny nieżylakowej i pozostałych pacjentów (z krwawieniem żylakowym i bez krwawienia)

	krwawienia nieżylakowe N = 332	pozostali pacjenci N = 420	<i>p</i>
Ocena po zabiegu:			
Hgb, g/dl, mediana [IQR]	8,95 [8,1 - 9,8]	8,7 [8 - 9,6]	0,090
HCT, %, mediana [IQR]	26,25 [23,8 - 28,7]	25,7 [23,6 - 28,5]	0,347
INR, mediana [IQR]	1,21 [1,1 - 1,5]	1,36 [1,2 - 1,7]	0,000
APTT, sekundy, mediana [IQR]	28,05 [25,2 - 33]	29,1 [26,4 - 34,6]	0,026
Preparaty krwiopochodne:			
Pacjenci wymagający przetoczenia KKCz, n (%)	243 (73,2)	291 (69,3)	0,241
ilość jednostek KKCz przetoczonych jednemu pacjentowi, mediana [IQR]	3 [2-4]	3 [2-4]	0,468
ilość jednostek FFP przetoczonych jednemu pacjentowi, mediana [IQR]	0 [0-0]	0 [0-1]	0,854
IQR - rozstęp kwartyłowy; N - licznosc grupy; n (%) - licznosc podgrupy, dla ktorej okreslono status zmiennej i procent, dla ktorej zmienna wystapila;			

W ocenie parametrów krwi przed zabiegiem endoskopowym stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie mocznika w grupie chorych z krwawieniem o etiologii nieżylakowej o medianie 81 mg/dl [54-128] i $p = 0,00308$ względem wszystkich pozostałych pacjentów. Osoby z krwawieniem nieżylakowym charakteryzowały się wyższym stężeniem mocznika, niż osoby z brakiem cech aktywnego krwawienia ($p = 0,009$), czyli osoby, u których podczas wykonanej dyżurowo gastrokopii nie uwidoczniiono zmian. Z drugiej strony pacjenci bez aktywnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego mieli istotnie statystycznie ($p = 0,0129$) niższe stężenie mocznika

w porównaniu do osób z aktywnym krwawieniem (zarówno żylakowym, jak i nieżylakowym) (Tabela 16). W grupie pacjentów z krwawieniem nieżylakowym liczba płytek krwi była większa w porównaniu do pozostałych chorych, a po zabiegu endoskopowym obserwowano niższy wskaźnik INR i krótszy czas APTT w porównaniu do innych pacjentów. W Tabeli 14 porównano chorych z krwawieniem żylakowym i nieżylakowym.

Tabela 14. Porównanie podgrup z krwawieniem z przyczyny żylakowej i nieżylakowej.

	krwawienia żylakowe N = 174	krwawienia nieżylakowe N = 332	<i>p</i>
płeć męska, n (%)	108 (62,1)	208 (62,84)	0,950
wiek, lata, mediana [IQR]	56 [47-64]	65 [53-78]	0,000
zabieg w godzinach nocnych, n (%)	47 (27)	65 (19,6)	0,131
czas trwania zabiegu, minuty, mediana [IQR]	22 [15-32]	21 [14-34]	0,381
skuteczność zabiegu, n (%)	144 (82,1)	295 (89)	0,611
skala Glasgow – Blatchford, mediana [IQR]	10 [8-12]	10 [6 - 12]	0,801
skala Rockalla, mediana [IQR]	3 [1-5]	3 [1 -5]	0,000
nawrót krwawienia, n (%)	40 (23)	65 (19,6)	0,471
czas do nawrotu krwawienia, dni, mediana [IQR]	4 [2-6,3]	2 [2 -7]	0,961
<i>second look</i> , n (%)	42 (24,1)	81 (24,4)	0,961
czas hospitalizacji, dni, mediana [IQR]	9 [4-19]	12 [5-27]	0,001

Tabela 14. Porównanie podgrup z krwawieniem z przyczyny żylakowej i nieżylakowej.

	krwawienia żylakowe N = 174	krwawienia nieżylakowe N = 332	<i>p</i>
zgon u pacjentów z krwawieniem, n (%)	21 (12,1)	33 (10)	0,511
Ocena przed zabiegiem			
HR, mediana [IQR]	90 [80-107]	89,5 [75-100]	0,740
SBP, mmHg, mediana [IQR]	115 [100-125]	110 [90-125]	0,780
mocznik, mg/dl, mediana [IQR]	69 [40-101]	81 [54-128]	0,731
Hgb, g/dl, mediana [IQR]	8 [6,7-9,4]	8 [6,6-9,6]	0,331
HCT, %, mediana [IQR]	23,75 [20,4-28,1]	23,9 [20-28,4]	0,291
INR, mediana [IQR]	1,51 [1,4-1,9]	1,24 [1,1-1,6]	0,000
APTT, sekundy, mediana [IQR]	29,5 [26,9-36,4]	27,85 [24,7-33,8]	0,791
PLT, tys/ μ L, mediana [IQR]	102 [75-162]	208,5 [133-301]	0,000
Ocena po zabiegu:			
Hgb, g/dl, mediana [IQR]	8,7 [8,1-9,1]	8,95 [8,1 - 9,8]	0,021
HCT, %, mediana [IQR]	25,3 [23,6-27,7]	26,25 [23,8 - 28,7]	0,012
INR, mediana [IQR]	1,47 [1,29-1,81]	1,21 [1,08 - 1,50]	0,000
APTT, sekundy, mediana [IQR]	30,6 [26,9-37,35]	28,05 [25,15 - 33]	0,030

Tabela 14. Porównanie podgrup z krwawieniem z przyczyny żylakowej i nieżylakowej.

	krwawienia żylakowe N = 174	krwawienia nieżylakowe N = 332	<i>p</i>
Preparaty krwiopochodne:			
pacjenci wymagający przetoczenia KKCz, n (%)	122 (70,1)	243 (73,2)	0,771
ilość jednostek KKCz przetoczonych jednemu pacjentowi, mediana [IQR]	3 [2-4]	3 [2-4]	0,593
ilość jednostek FFP przetoczonych jednemu pacjentowi, mediana [IQR]	0 [0-1]	0 [0-0]	0,662
IQR - rozstęp kwartyłowy; N - licznosc grupy; n (%) - licznosc podgrupy, dla ktorej określono status zmiennej i procent, dla ktorej zmienna wystapila;			

Porównując obie grupy pacjentów z aktywnym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, chorzy z krwawieniem żylakowym byli istotnie młodsi w porównaniu do osób z krwawieniem nieżylakowym ($p = 0,00001$). Chorzy z krwawieniem o etiologii żylakowej byli hospitalizowani krócej niż chorzy z krwawieniami nie żylakowymi (9 dni vs 12 dni, $p = 0,001$).

4. Krwawienia żylakowe

Pacjenci z krwawieniem żylakowym byli młodsi (średnia 55 lat,) w porównaniu do chorych z krwawieniem nieżylakowym (średnia 63 lata, $p < 0,00001$). Zabieg endoskopowego tamowania krwawienia pochodzenia nieżylakowego trwał krócej niż zabieg tamowania krwawienia żylakowego (21 minut vs 27 min, $p < 0,00001$). Pacjenci, w ocenie przedzabiegowej otrzymali średnio 9,48 punktów w skali Glasgow-Blatchford oraz 3 punkty w przedendoskopowej skali Rockalla. Około 27% procedur z przyczyn żylakowych wykonanych było w godzinach nocnych, a 24% wymagało powtórnej

gastroskopii („*second look*”). Nawrót krwawienia z przyczyn żylakowych wystąpił częściej (u 23% pacjentów) w porównaniu do pozostałych przyczyn (u 15,7% pacjentów, $p = 0,02718$) (Tabela 15).

Tabela 15. Charakterystyka podgrup z krwawieniem z przyczyny żylakowej i pozostałych pacjentów (z krwawieniem nieżylakowym i bez krwawienia)

	krwawienia żylakowe N = 174	pozostali pacjenci N = 577	<i>p</i>
płeć K/M, n (%)	66/108 (38/62)	205/372 (35/65)	0,563
wiek, lata, mediana [IQR]	56 [47-64]	65 [51-77]	0,000
zabieg w godzinach nocnych, n (%)	47 (27)	115 (19,9)	0,092
czas trwania zabiegu, minuty, mediana [IQR]	22 [15-32]	17 [9-27]	0,000
skuteczność zabiegu, n (%)	144 (82,1)	283(84,2)	0,537
skala Glasgow – Blatchford, mediana [IQR]	10 [8-12]	10 [6-11]	0,769
skala Rockalla, mediana [IQR]	3 [1-5]	3 [1-4]	0,826
terlipresyna, n (%)	33 (19)	15 (2,6)	0,000
nawrót krwawienia, n (%)	40 (23)	91(15,7)	0,027
czas do nawrotu krwawienia [dni], mediana [IQR]	4 [2-6,3]	2 [2-6]	0,229
<i>second look</i> , n (%)	42 (24,1)	136 (23,7)	0,913
czas hospitalizacji, dni, mediana [IQR]	9 [4-19]	11 [5-27]	0,001
zgon u pacjentów z krwawieniem, n (%)	21 (12,1)	51 (8,8)	0,205

Tabela 15. Charakterystyka podgrup z krwawieniem z przyczyny żylakowej i pozostałych pacjentów (z krwawieniem nieżylakowym i bez krwawienia)

	krwawienia żylakowe N = 174	pozostali pacjenci N = 577	<i>p</i>
Ocena przed zabiegiem:			
HR, mediana [IQR]	90 [80-107]	85,5 [75-100]	0,107
SBP, mmHg, mediana [IQR]	115 [100-125]	110 [96-125]	0,275
mocznik, mg/dl, mediana [IQR]	69 [40-101]	70 [43-124]	0,366
Hgb, g/dl, mediana [IQR]	8 [6,7-9,4]	7,93 [6,6-9,5]	0,911
HCT, %, mediana [IQR]	23,75 [20,4-28,1]	23,9 [20-28,2]	0,752
INR, mediana [IQR]	1,51 [1,4-1,9]	1,23 [1,1-1,6]	0,000
APTT, sekundy, mediana [IQR]	29,5 [26,9-36,4]	28,1 [24,6-33,3]	0,017
PLT, tys/ μ L, mediana [IQR]	102 [75-162]	205 [132-301,5]	0,000
Ocena po zabiegu:			
Hgb, g/dl, mediana [IQR]	8,7 [8,1-9,2]	8,9 [8,05-9,9]	0,019
HCT, %, mediana [IQR]	25,3 [23,6-27,7]	26,1 [23,7-28,9]	0,030
INR, mediana [IQR]	1,47 [1,29-1,81]	1,26 [1,09-1,56]	0,000
APTT, sekundy, mediana [IQR]	30,6 [26,9-37,4]	28,3 [25,4-32,7]	0,013

Tabela 15. Charakterystyka podgrup z krwawieniem z przyczyny żylakowej i pozostałych pacjentów (z krwawieniem nieżylakowym i bez krwawienia)

	krwawienia żylakowe N = 174	pozostali pacjenci N = 577	<i>p</i>
Preparaty krwiopochodne:			
pacjenci wymagający przetoczenia KKCz, n (%)	122 (70,1)	412 (71,3)	0,766
ilość jednostek KKCz przetoczonych jednemu pacjentowi, mediana [IQR]	3 [2-4]	3 [2-4]	0,682
ilość jednostek FFP przetoczonych jednemu pacjentowi, mediana [IQR]	0 [0-1]	0 [0-0]	0,707
IQR - rozstęp kwartyłowy; N - licznosc grupy; n (%) - licznosc podgrupy, dla ktorej okreslono status zmiennej i procent, dla ktorej zmienna wystapila;			

Przed wykonaniem gastrokopii podgrupa pacjentów z żylakami cechowała się wyższym wskaźnikiem INR, dłuższym czasem APTT oraz znacznie mniejszą liczbę płytek krwi w porównaniu do pozostałych chorych. Podobną zależność wykazano dla liczby płytek krwi ocenianej po wykonanej gastrokopii. U osób z krwawieniem żylakowym liczba krwinek płytkowych była mniejsza (102 tyś/ μ L [75-162]), niż u chorych z krwawieniem nieżylakowym oraz osób bez cech aktywnego krwawienia w badaniu endoskopowym (205 tyś/ μ L [132-301,5], $p < 0,001$). Terlipresynę w leczeniu okołozabiegowym zastosowano częściej (19%) u chorych z żylakami, w porównaniu do pacjentów z innym źródłem krwawienia (2,6%, $p < 0,00001$).

5. Pacjenci bez cech aktywnego krwawienia w badaniu endoskopowym.

W grupie pacjentów, u których nie stwierdzono cech aktywnego krwawienia czas trwania zabiegu wynosił około 14,7 minuty. W badaniach laboratoryjnych zwracało uwagę, że w porównaniu do pacjentów z aktywnym krwawieniem, występowało niższe stężenie mocznika oraz większa liczba płytek krwi (Tabela 16).

Tabela 16. Charakterystyka podgrup bez cech aktywnego krwawienia w badaniu endoskopowym i z aktywnym krwawieniem.

	bez cech aktywnego krwawienia N = 259	aktywne krwawienie N = 492	<i>p</i>
płeć K/M, n (%)	159 (65,7)	321 (63,2)	0,580
wiek, lata, mediana [IQR]	63,5 [50-77]	1 [0-1]	0,308
zabieg w godzinach nocnych, n (%)	43 (18)	119 (23,4)	0,551
czas trwania zabiegu, minuty, mediana [IQR]	10 [6-20]	22 [15-33]	0,000
skala Glasgow – Blatchford, mediana [IQR]	10 [7-12]	10 [6-12]	0,891
skala Rockalla, mediana [IQR]	3 [1 - 4]	3 [1-5]	0,371
terlipresyna, n (%)	11 (4,5)	37 (7,11)	0,265
<i>second look</i> , n (%)	50 (21)	128 (24,9)	0,637
czas hospitalizacji, dni, mediana [IQR]	11 [5-23]	10 [5-26]	0,620
zgon u pacjentów z krwawieniem, n (%)	18 (7,4)	491 (10,59)	0,205
Ocena przed zabiegiem:			
HR, mediana [IQR]	84,5 [74,5-100]	90 [76-100]	0,237
SBP, mmHg, mediana [IQR]	110 [100-125]	110 [94-125]	0,903
mocznik, mg/dl, mediana [IQR]	64,5 [37-89]	77 [50-122]	0,013
Hgb, g/dl, mediana [IQR]	7,9 [6,65-9,45]	8 [6,65-9,5]	0,748
HCT, %, mediana [IQR]	24 [20,2-28,1]	23,8 [20-28,2]	0,396
INR, mediana [IQR]	1,22 [1,09-1,51]	1,35 [1,13-1,68]	0,001

Tabela 16. Charakterystyka podgrup bez cech aktywnego krwawienia w badaniu endoskopowym i z aktywnym krwawieniem.

	bez cech aktywnego krwawienia N = 259	aktywne krwawienie N = 492	<i>p</i>
APTT, sekundy, mediana [IQR]	28,2 [24,6-32,3]	28,7 [25,35-34,4]	0,047
PLT, tyś/ μ L, mediana [IQR]	199,5 [124-305]	176 [99-265]	0,025
Ocena po zabiegu:			
Hgb, g/dl, mediana [IQR]	8,8 [8 - 9,98]	8,8 [8,1 - 9,6]	0,712
HCT, %, mediana [IQR]	26,5 [23,6 - 29,7]	25,9 [23,7-28,3]	0,314
INR, mediana [IQR]	1,28 [1,1 - 1,59]	1,31 [1,14-1,66]	0,515
APTT, sekundy, mediana [IQR]	28,8 [26,1 - 32,9]	28,7 [25,7 - 34,3]	0,976
Preparaty krwiopochodne:			
pacjenci wymagający przetoczenia KKCz, n (%)	164 (67,8)	370 (73,2)	0,297
ilość jednostek KKCz przetoczonych jednemu pacjentowi, mediana [IQR]	3 [2-4]	3 [2-4]	0,208
ilość jednostek FFP przetoczonych jednemu pacjentowi, mediana [IQR]	0 [0-1]	0 [0-1]	0,961
IQR - rozstęp kwartylowy; N - liczność grupy; n (%) - liczność podgrupy, dla której określono status zmiennej i procent, dla której zmienna wystąpiła;			

6. Ocena przedendoskopowa w oparciu o skalę Rockalla (RS)

Obliczenie przedendoskopowej skali Rockalla z uwagi na dostępność danych było możliwe u 383 chorych. W grupie pacjentów z liczbą punktów w skali Rockalla < 3 brak aktywnego krwawienia stwierdzono u 58 osób (34,73%), natomiast krwawienie obecne było u 109 chorych. Z kolei w grupie pacjentów z wynikiem w skali Rockalla większym lub równym 3 brak aktywnego krwawienia stwierdzono u 70 chorych (32,4%), a aktywne krwawienie u 146 pacjentów. Średnia punktacja w przedendoskopowej skali Rockalla wyniosła 3 punkty (IQR 1-5) dla pacjentów poddanych gastroscopii w godzinach dziennych, a 2,5 (IQR 1-4) dla pacjentów, którzy mieli zabieg w godzinach nocnych. W grupie pacjentów poddanych zabiegowi endoskopowemu w godzinach dziennych (od 15:00 do 22:00 w dni powszednie i od 8:00 do 22:00 w dni wolne od pracy, n = 592) przedendoskopowa ocena w Rockall Score była dostępna w 317 przypadkach. Co najmniej 3 punkty uzyskało 183 osób, a mniej niż 3 punkty 134 osoby. W grupie chorych poddanych zabiegowi endoskopowemu w godzinach dziennych z wynikiem poniżej 3 punktów, 63% pacjentów miało czynne krwawienie w gastroscopii. W grupie pacjentów badanych endoskopowo w godzinach nocnych (22:00 – 8:00, n = 160) przedendoskopowa ocena w skali Rockalla dostępna była u 66 osób, w tym 33 z nich miało mniej niż 3 punkty, a wśród nich 76% miało czynne krwawienie podczas gastroscopii. Według punktacji w skali Rockalla, u pacjentów z liczbą punktów 2 należy wykonać badanie endoskopowe w ciągu 24 godzin, a u tych z 3 i więcej punktami w trybie pilnym. U 30 % pacjentów uzyskano wynik <3, co kwalifikowało ich do gastroscopii w trybie elektywnym (>24h) lub pilnym (<24h). Oznacza to, że 30% badań w trybie dyżurowym wykonano niezgodnie z przyjętymi wytycznymi.

7. Ocena przedendoskopowa w oparciu o skalę Glasgow-Blatchford

W grupie chorych poddanych zabiegowi endoskopowemu w godzinach dziennych ocena w skali Glasgow-Blatchford była możliwa jedynie u 105 chorych (Tabela 17). U 71% pacjentów z liczbą punktów poniżej 6 w tej skali stwierdzono czynne krwawienie. W grupie chorych, którzy mieli wykonaną gastroscopię w godzinach nocnych, 3 z 19 pacjentów miało mniej niż 6 punktów, a 2 z nich miało czynne krwawienie. Średnia punktacja skali Glasgow-Blatchford wyniosła 10 (IQR 6-11) dla pacjentów poddanych gastroscopii w godzinach dziennych i 10 (IQR 6-13) dla pacjentów, którzy mieli zabieg

w godzinach nocnych. Pokazuje to, że wiarygodna interpretacja danych dotyczących skali Glasgow-Blatchford w badanej grupie pacjentów nie jest możliwa, wynika to w głównej mierze z braku obligatoryjnego liczenia punktacji w skali przez lekarzy dyżurnych kwalifikujących do dyżurowego zabiegu endoskopowego.

Tabela 17. Punktacja w skali Rockalla oraz Glasgow-Blatchford w badanej populacji

	wszystkie zabiegi, n/N (%)	zabieg w ciągu dnia, n/N (%)	zabieg w godzinach nocnych, n/N (%)	<i>p</i>
Endoskopowo potwierdzone aktywne krwawienie - <i>Endoscopically Confirmed Bleeding (ECB)</i>	509/751 (68)	390/590 (66)	119/162 (74)	<0.76
ECB, gdy ≥ 3 pkt w skali Rockalla	146/216 (68)	120/183 (66)	26/33 (79)	<0.14
ECB, gdy < 3 pkt w skali Rockalla	109/167 (65)	84/134 (63)	25/33 (76)	<0.16
ECB, gdy ≥ 6 pkt w skali Glasgow- Blatchford	70/103 (68)	56/87 (64)	14/16 (88)	<0.13
ECB, gdy < 6 pkt w skali Glasgow- Blatchford	13/21 (62)	11/18 (61)	2/3 (67)	<0.65

N - liczność grupy; n (%) - liczność podgrupy, dla której określono status zmiennej i procent, dla której zmienna wystąpiła; endoskopia wykonywana w ciągu dnia tj. w godzinach 8:00-22:00; endoskopia wykonywana w godzinach nocnych tj. 22:00 i 8 rano;

8. Skuteczność zabiegów endoskopowych

Endoskopowy zabieg tamowania krwawienia był skuteczny tzn. osiągnięto hemostazę u 425 chorych, a nieskuteczny u 84. Ogólny sukces, definiowany jako osiągnięcie skutecznej endoskopowej hemostazy, wyniósł zatem w badanej populacji 83,5%. Czynniki o potencjalnym wpływie na skuteczność tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego oceniono z wykorzystaniem jednoczynnikowego modelu regresji logistycznej. Do modelu włączono zmienne nominalne takie jak płeć oraz ilościowe jak wiek, czas trwania procedury tamowania krwawienia, porę dnia i czas od wystąpienia objawów do interwencji (Tabela 18) oraz ilość i rodzaj metod wykorzystanych podczas gastroskopii (Tabela 19). Analizę wykonano dla całej badanej grupy oraz z podziałem na osoby z krwawieniem żylakowym i nieżylakowym.

Tabela 18. Czynniki wpływające na skuteczność endoskopową w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

Czynnik	Ogółem			Krwawienie żylakowe			Krwawienie nieżylakowe		
	OR	95% PU	<i>p</i>	OR	95% PU	<i>p</i>	OR	95% PU	<i>p</i>
wiek pacjenta [lata]	1,01	0,99 - 1,02	0,231	1,03	1 - 1,06	0,033	1,01	0,99 - 1,03	0,540
czas trwania gastroskopii [min]	0,98	0,97 - 0,99	<0,001	0,97	0,95 - 0,99	0,004	0,99	0,98 - 1,00	0,104
płeć (K vs M)	0,93	0,57 - 1,51	0,757	1,01	0,43 - 2,35	0,987	0,71	0,34 - 1,49	0,366
pora dnia (22:00 - 08:00 vs 08:00 - 22:00)	1,67	0,99 - 2,80	0,053	1,41	0,58 - 3,4	0,448	1,14	0,49 - 2,63	0,761
pora dnia (00:00 - 06:00 vs 06:00 - 00:00)	1,27	0,63 - 2,58	0,503	1,51	0,51 - 4,50	0,461	0,83	0,24 - 2,90	0,774

Tabela 18. Czynniki wpływające na skuteczność endoskopową w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

Czynnik	Ogółem			Krwawienie żylakowe			Krwawienie nieżylakowe		
	OR	95% PU	<i>p</i>	OR	95% PU	<i>p</i>	OR	95% PU	<i>p</i>
pora dnia w odniesieniu do przedziału 06:00 - 12:00									
00:00 - 06:00	0,66	0,24 - 1,82	0,423	0,27	0,05 - 1,34	0,109	1,50	0,31 - 7,16	0,611
12:00 - 18:00	1,01	0,44 - 2,32	0,985	0,40	0,07 - 2,21	0,296	1,11	0,37 - 3,34	0,847
18:00 - 24:00	0,71	0,33 - 1,54	0,384	0,24	0,07 - 0,87	0,030	1,10	0,51 - 2,38	0,807
czas od wystąpienia objawów [godziny]	2,15	1,75 - 2,63	<0,001	2,39	1,59 - 3,60	<0,001	2,11	1,60 - 2,77	<0,001

OR – iloraz szans; PU – przedział ufności

Wykazano zależność między długością trwania badania endoskopowego a skutecznością, na korzyść krótszego zabiegu. Szansa na zatrzymanie krwawienia zmniejszała się o 2% wraz z każdą minutą trwania zabiegu. Czas od wystąpienia objawów statystycznie istotnie wpływał na skuteczność tamowania krwotoku we wszystkich badanych grupach. W grupie osób z krwawieniem żylakowym szansa na zatamowanie krwotoku była o 76% mniejsza, jeżeli zabieg ten przeprowadzany był w okresie od 18:00 do 24:00 w porównaniu z porą od 06:00 do 12:00. W całej badanej populacji wydłużenie odstępu między początkiem objawów a gastroskopią o każdą godzinę, powodowało 2-krotne zwiększenie szansy na zatrzymanie krwawienia.

Tabela 19. Ilość oraz rodzaj metod, a ich skuteczność w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

Metody wykorzystane w tamowaniu krwawienia	ogółem			krwawienie żylakowe			krwawienie nieżylakowe		
	OR	95% PU	<i>p</i>	OR	95% PU	<i>p</i>	OR	95% PU	<i>p</i>
ilość metod	3,57	2,27 – 5,62	<0,001	1,18	0,40 – 3,44	0,763	2,49	1,38 – 4,48	0,002
klipsy	3,85	2,11 – 7,02	<0,001				2,89	1,44 – 5,81	0,003
ilość klipsów	1,54	1,13 – 2,1	0,007				1,19	0,84 – 1,67	0,325
adrenalina	1,11	1 – 1,24	0,051	0,41	0,04 – 4,64	0,468	1,05	0,94 – 1,16	0,411
histoakryl	0,95	0,72 – 1,24	0,698	0,96	0,71 – 1,31	0,817			
aethoxysklerol	0,93	0,86 – 1,00	0,061	0,94	0,87 – 1,02	0,136	0,77	0,55 – 1,07	0,116
opaski	1,15	0,66 – 2,01	0,620	1,91	0,83 – 4,42	0,128	0,92	0,11 – 7,66	0,936
ilość opasek	1,00	0,93 – 1,08	0,948	1,03	0,92 – 1,14	0,637	0,96	0,60 – 1,51	0,845
APC*	3,23	1,36 – 7,67	0,008				2,19	0,88 – 5,45	0,091
HemoSpray®*	0,38	0,09 – 1,57	0,182				0,78	0,09 – 6,69	0,823

*grupą odniesienia są osoby, u których nie wykorzystano technik APC i HemoSpray®;

OR – iloraz szans, PU – przedział ufności

Wraz z każdą dodatkowo wykorzystaną metodą endoskopowego tamowania krwawienia, szansa na jego zatrzymanie rosła 3,6-krotnie w tym 1,2-krotnie w krwawieniach żylakowych, a 2,5-krotnie w nieżylakowych. W krwawieniach nieżylakowych szansa na hemostazę rosła z każdym założonym klipsem hemostatycznym niemal 4-krotnie. Im więcej zostało użytych klipsów, tym szansa na powodzenie zabiegu rosła. Dodatkowo wykorzystanie koagulacji plazmą argonową (APC) zwiększało szanse na zatrzymanie krwawienia 3,2-krotnie w porównaniu do osób, u których nie wykorzystano metody APC.

W przypadku pozostałych badanych czynników nie zaobserwowano istotnie statystycznego wpływu na skuteczność endoskopowego tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Skuteczną hemostazę osiągnięto częściej w grupie pacjentów krwawiących z przyczyny nieżyłakowej (68% vs 48%), szczególnie w podgrupie z owrzodzeniami żołądka (17% vs 6%). W analizie wieloczynnikowej uwzględniając punkt końcowy, jakim był skuteczny zabieg endoskopowy oraz zmienne, które okazały się istotne w modelu regresji jednoczynnikowej, wykazano:

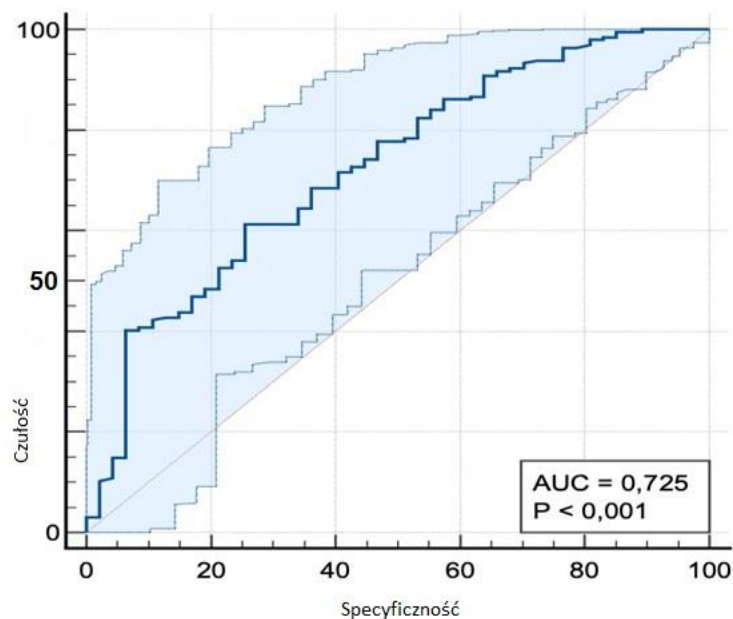
- większą szansę skuteczności zabiegu przeprowadzonego w ciągu dnia niż w godzinach nocnych (OR 3,09, 95% CI 1,5 – 6,37),
- większą szansę skuteczności zabiegu dla krwawienia z przyczyny nieżyłakowej (OR 2,29, 95% CI 1,15 – 4,57),
- mniejszą szansę skuteczności zabiegu wraz z większą wartością INR oznaczonym po zabiegu i ilością przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych.

Dla modelu wieloczynnikowego wykazano istotność statystyczną ($p < 0,0001$) (Tabela 20).

Tabela 20 Model wieloczynnikowy dla predykcji skuteczności zabiegu endoskopowego.

	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)	95% przedział ufności	<i>p</i>
zabieg w godzinach dziennych	3,09	1,5 – 6,37	0,002
przyczyna nieżyłakowa	2,29	1,15 – 4,57	0,019
INR po zabiegu	0,82	0,68 – 0,99	0,035
liczba przetoczonych jednostek KKCz	0,78	0,67 – 0,91	0,002

Wykreślono krzywą ROC dla modelu, wartość pola powierzchni pod krzywą (ang. *area under curve*, AUC) wyniosła 0,725 (Rycina 2).



Rycina 2. Krzywa ROC dla modelu wieloczynnikowego predykcji skuteczności zabiegu endoskopowego.

Oceniono wpływ chorób współistniejących oraz przyjmowanych leków na skuteczność tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego z wykorzystaniem jednoczynnikowego modelu regresji logistycznej (Tabela 21 i 22).

Tabela 21. Choroby współistniejące a skuteczność endoskopowego tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

Choroby współistniejące	ogółem			krwawienie żylakowe			krwawienie nieżylakowe		
	OR	95% PU	<i>p</i>	OR	95% PU	<i>p</i>	OR	95% PU	<i>p</i>
Stan po udarze niedokrwiennym	3,88	0,51 – 29,42	0,19				2,45	0,32 – 18,94	0,39
Cukrzyca typu 2 leczona doustnie	0,82	0,42 – 1,61	0,56	3,12	0,39 – 24,79	0,28	0,61	0,25 – 1,49	0,28
Cukrzyca typu 2 leczona insuliną	0,56	0,28 – 1,12	0,10	0,29	0,1 – 0,89	0,03	0,73	0,24 – 2,25	0,59
Nadciśnienie tętnicze	1,00	0,61 – 1,65	0,99	0,74	0,31 – 1,78	0,50	1,10	0,53 – 2,24	0,80
Choroba niedokrwienna serca	0,94	0,46 – 1,95	0,87	0,39	0,09 – 1,65	0,20	1,44	0,49 – 4,29	0,51

Tabela 21. Choroby współistniejące a skuteczność endoskopowego tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

Stan po zawale	1,24	0,54 – 2,86	0,62	0,61	0,06 – 6,13	0,68	1,36	0,46 – 4,06	0,58
Zaburzenia rytmu serca	1,53	0,70 – 3,34	0,28	0,82	0,09 – 7,67	0,87	2,00	0,68 – 5,88	0,21
Niedoczynność tarczycy	1,20	0,49 – 2,95	0,69	1,27	0,27 – 6,01	0,77	1,48	0,33 – 6,57	0,61
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)	2,02	0,46 – 8,83	0,35	0,61	0,06 – 6,13	0,68			
Otyłość	3,88	0,51 – 9,42	0,19						
Nowotwór złośliwy	1,37	0,72 – 2,58	0,34	2,26	0,5 – 10,28	0,291	0,91	0,41 – 2,03	0,83
Przewlekłe zapalenie trzustki	0,30	0,10 – 0,94	0,04				0,45	0,09 – 2,23	0,33
Przewlekła choroba nerek	0,77	0,42 – 1,38	0,38	0,49	0,17 – 1,4	0,184	0,82	0,35 – 1,9	0,64
Marskość wątroby	0,76	0,47 – 1,24	0,28	1,25	0,52 – 3,02	0,613	0,55	0,22 – 1,35	0,19

*grupa odniesienia są osoby nie posiadające poszczególnych chorób współistniejących; OR – iloraz szans, PU – przedział ufności

Tabela 22. Leki a skuteczność tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

Lek/grupa leków	ogółem			krwawienie żylakowe			krwawienie nieżyłakowe		
	OR	95% PU	<i>p</i>	OR	95% PU	<i>p</i>	OR	95% PU	<i>p</i>
doustne leki hipoglikemizujące	0,71	0,30 – 1,66	0,43				0,46	0,17 – 1,21	0,12
insulina	1,11	0,36 – 3,37	0,86	1,48	0,17 – 2,5	0,72	0,85	0,18 – 3,91	0,83
L-tyroksyna	1,16	0,38 – 3,53	0,79	1,48	0,17 – 12,5	0,72	0,91	0,20 – 4,19	0,91
ASA	1,58	0,46 – 5,51	0,47	1,04	0,12 – 9,25	0,97			
P2Y12 inhibitory	0,69	0,14 – 3,42	0,65	0,20	0,01 – 3,32	0,26			

Tabela 22. Leki a skuteczność tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

NLPZ	0,69	0,14 – 3,36	0,64				0,78	0,09 – 6,69	0,82
GKS	1,29	0,29 – 5,84	0,74	0,41	0,04 – 4,64	0,47			
statyny	0,38	0,17 – 0,81	0,01	0,11	0,03 – 0,43	0,00	1,48	0,33 – 6,57	0,60
ACE-I	0,50	0,22 – 1,11	0,09	0,33	0,09 – 1,21	0,09	1,34	0,30 – 5,96	0,70
sartany	3,57	0,46 – 7,51	0,22				2,31	0,30 – 17,88	0,42
antagoniści kanałów wapniowych	0,83	0,34 – 2,03	0,69	0,20	0,01 – 3,32	0,26	1,93	0,44 – 8,45	0,38
β-blokery	0,86	0,45 – 1,63	0,65	1,31	0,46 – 3,75	0,61	0,88	0,38 – 2,03	0,76
64iuretyki tiazydowe	0,38	0,09 – 1,59	0,19				0,65	0,07 – 5,72	0,70
64iuretyki petlowe	1,26	0,59 – 2,69	0,55	1,10	0,38 – 3,16	0,86	2,24	0,51 – 9,76	0,28
antagoniści aldosteronu	1,19	0,47 – 3,01	0,71	1,17	0,37 – 3,70	0,79	1,46	0,18 – 11,66	0,72
allopuryinol	3,57	0,46 – 7,51	0,22						
potas	3,40	0,79 – 4,74	0,10				2,60	0,34 – 20,02	0,36
VKA	1,21	0,26 – 5,57	0,81						
NOAC	1,28	0,36 – 4,53	0,70				2,45	0,32 – 18,94	0,39
heparyna	1,14	0,32 – 4,05	0,84	0,41	0,04 – 4,64	0,47	0,91	0,20 – 4,19	0,91
β2-mimetyki	0,79	0,21 – 2,90	0,72	0,41	0,04 – 4,64	0,47	0,64	0,14 – 3,06	0,58
cholinolityki	0,59	0,11 – ,00	0,52				0,38	0,07 – 1,96	0,25
IPP	0,69	0,31 – 1,50	0,35	0,81	0,21 – 3,09	0,76	1,10	0,32 – 3,85	0,88
pankreatyna	1,20	0,14 – 0,21	0,87				0,52	0,06 – 4,76	0,56
laktuloza	2,25	0,28 – 7,85	0,443	1,70	0,2 – 14,17	0,623			

Tabela 22. Leki a skuteczność tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

ornityna	0,72	0,19 – 2,68	0,621	0,60	0,12 – 3,16	0,551	0,52	0,06 – 4,76	0,56
α 1-adrenolityki	0,53	0,16 – 1,73	0,289				0,42	0,11 – 1,59	0,20
finasteryd	0,19	0,03 – 1,40	0,104				0,26	0,02 – 2,91	0,27

*grupą odniesienia są osoby niebiorące poszczególnych leków; OR – iloraz szans, PU – przedział ufności; ASA – kwas acetylosalicylowy; ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; GKS – glikokortykosteroidy; VKA – antagoniści witaminy K, NOAC – nowe doustne antykoagulanty; IPP – inhibitor pompy protonowej

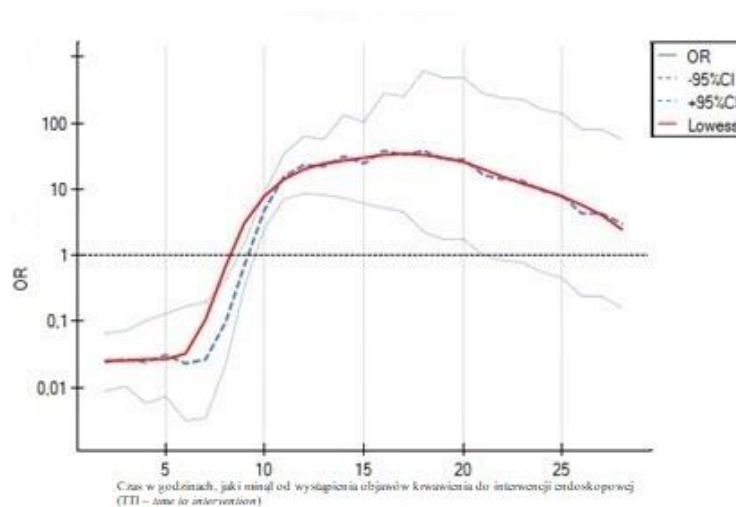
U chorych na przewlekłe zapalenie trzustki lub chorych na cukrzycę typu drugiego i przyjmujących insulinę szansa na zatrzymanie krwawienia była mniejsza. Podobnie u pacjentów leczonych statynami szansa na zatrzymanie krwawienia była mniejsza.

9. Czas od wystąpienia objawów krwawienia do interwencji endoskopowej

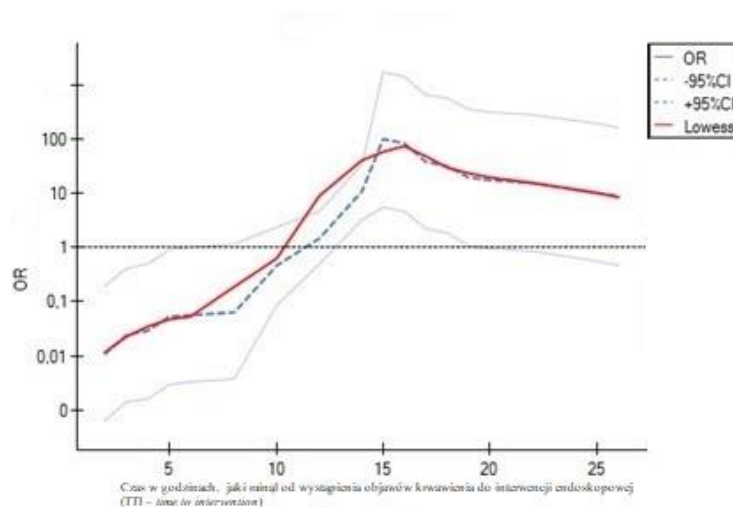
Czas jaki upłynął między wystąpieniem objawów a interwencją zabiegową, miał istotny wpływ na skuteczność endoskopowego tamowania krwawień we wszystkich badanych grupach. W grupie pacjentów, którzy mieli wykonany zabieg w godzinach dziennych, mediana czasu od początku objawów do endoskopii wynosiła 10 godzin (IQR 6-15), z kolei czas interwencji w porze nocnej był istotnie krótszy $p < 0,001$ i wynosił 6 godzin (IQR 4-16). Wydłużenie czasu od wystąpienia objawów do gastrokopii o 1 godzinę, powodowało skrócenie czasu badania i leczenia endoskopowego o około 1 min. W całej objętej analizą grupie wydłużenie czasu o każdą godzinę od objawów do interwencji (granica do 15 godziny od wystąpienia krwawienia), powodowało 2,2-krotne zwiększenie szansy na zatrzymanie krwawienia. W grupie osób z krwawieniem żylakowym szansa zwiększała się 2,4-krotnie, natomiast w grupie osób z krwawieniem nieżylakowym 2,1-krotnie. Interwencja endoskopowa podjęta po 6 godzinach od wystąpienia objawów krwawienia przyniosła poprawę wyników i zwiększyła szansę skuteczności w porównaniu do zabiegów wykonanych do 5 godzin od objawów, niezależnie od etiologii. We wszystkich badanych grupach wczesna interwencja endoskopowa od początku objawów wiązała się z mniejszym prawdopodobieństwem osiągnięcia skuteczności leczenia. W przypadku zabiegów wykonywanych w godzinach

dziennych najwyższą skuteczność odnotowano dla interwencji wykonywanych po upływie 10 godzin od objawów, a w godzinach nocnych po 8 godzinach. Czas do interwencji (ang. *Time To Intervention* – TTI) między 8 a 15 godziną zwiększa szanse na skuteczność zabiegu, a wartość odcięcia 6 godzin wynika z krzywych ROC. Profile ilorazu szans dla skutecznego leczenia endoskopowego według TTI dla grup zabiegów wykonanych w godzinach dziennych i nocnych przedstawiono odpowiednio na Rycinach 3 i 4..

Rycina 3. Profil ilorazu szans na skuteczną hemostazę w zależności od czasu, jaki minął od wystąpienia objawów krwawienia do interwencji endoskopowej (TTI – *time to intervention*) – zabiegi wykonywane w godzinach dziennych (8:00 – 22:00)



Rycina 4. Profil ilorazu szans na skuteczną hemostazę w zależności od czasu, jaki minął od wystąpienia objawów krwawienia do interwencji endoskopowej (TTI – *time to intervention*) – zabiegi wykonywane w godzinach nocnych (22:00 – 8:00)



10. Zgony z powodu krwawienia do przewodu pokarmowego.

W objętej badaniem grupie pacjentów zmarły 72 osoby. W porównaniu podgrup, które zakończyły lub nie zakończyły obserwacji zgonem z powodu krwawienia, w sposób istotny zwracają uwagę:

- dłuższy czas zabiegu (28 minut vs 23 minuty),
- częstszy nawrót krwawienia (43% vs 15%),
- częstszy *second look* (33% vs 23%),
- dłuższy czas hospitalizacji (48 dni vs 16 dni),
- wyższe wartości INR i APTT przed zabiegiem,
- dłuższy czas APTT po zabiegu u pacjentów, którzy zmarli.

Charakterystykę podgrup ze zgonem z powodu krwawienia i z innych przyczyn przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów, którzy zmarli i pacjentów, którzy przeżyli.

Zmienna	pacjenci, którzy zmarli N = 72	pacjenci, którzy przeżyli N = 679	p
płeć męska, n (%)	48 (66,7)	431 (63,6)	0,603
wiek [lata], mediana [IQR]	61 [51-74]	62 [50-74]	0,614
zabieg w godzinach nocnych, n (%)	15 (20,8)	147 (21,7)	0,873
czas trwania zabiegu, minuty, mediana [IQR]	25 [17-34]	17 [10-28]	0,000
skala Glasgow – Blatchford, mediana [IQR]	10 [6,5-11]	11 [6-13]	0,292
skala Rockalla, mediana [IQR]	3 [1-5]	2,5 [0-4]	0,096
nawrót krwawienia, n (%)	31 (43,1)	100 (14,7)	0,000

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów, którzy zmarli i pacjentów, którzy przeżyli.

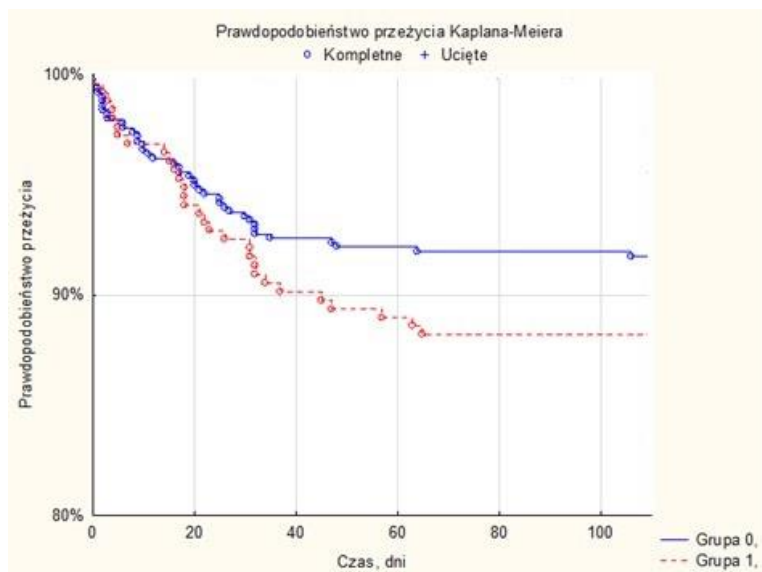
Zmienna	pacjenci, którzy zmarli N = 72	pacjenci, którzy przeżyli N = 679	<i>p</i>
czas do nawrotu krwawienia, dni, mediana [IQR]	4 [2-9]	2 [2-6]	0,326
<i>second look</i> , n (%)	24 (33,3)	154 (22,9)	0,047
czas hospitalizacji, dni, mediana [IQR]	36 [33,5-53]	9 [4-20]	0,000

IQR – rozstęp kwartylowy; N – liczność grupy; n (%) – liczność podgrupy, dla której określono status zmiennej i procent, dla której zmienna wystąpiła;

Wykazano zależność $p = 0,00020$ pomiędzy czasem trwania zabiegu, a ryzykiem zgonu tzn. im dłużej trwała interwencja, tym większe było ryzyko zgonu. Ryzyko zgonu było również większe u chorych, u których wykonano powtórne badanie endoskopowe („*second look*”) ($p = 0,04726$), w przypadku nawrotu krwawienia ($p = 0,000$) i u chorych hospitalizowanych dłużej ($p = 0,000$).

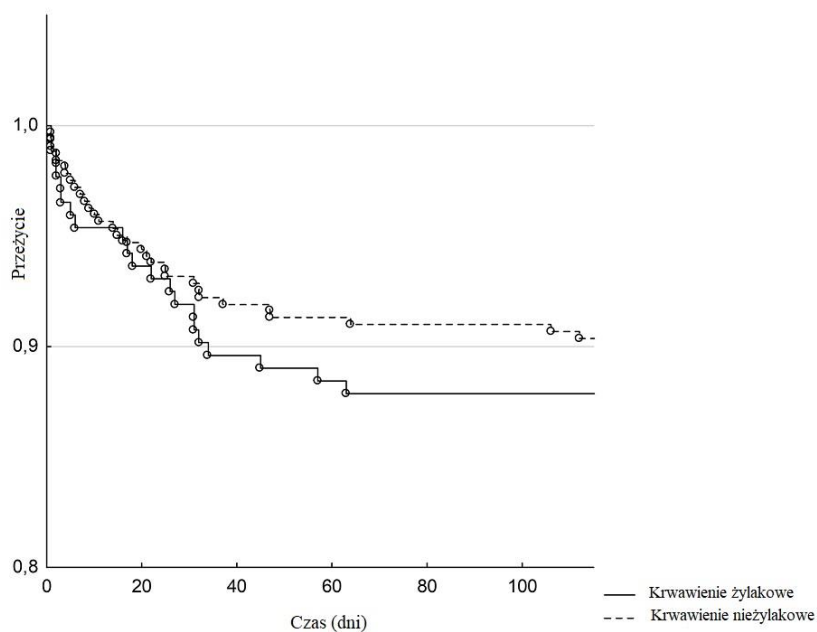
Ryzyko zgonu z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego wyliczono w jednoczynnikowym modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Do modelu włączono zmienne nominalne takie jak płeć, porę roku, dzień tygodnia oraz porę dnia wykonanego zabiegu endoskopowego. Dodatkowo do modelu włączono zmienne ilościowe takie jak wiek (lata) i czas od wystąpienia objawów (godziny), jak również wprowadzono podział na przedział czasowy, w jakim wykonano zabieg endoskopowy (dzień vs noc) (Rycina 5).

Rycina 5. Analiza przeżycia. Czas obserwacji 120 dni. Grupa 0 – zabiegi wykonane w dzień (8:00- 22:00) Grupa 1 – zabiegi wykonane w nocy (22:00 – 8:00), $p < 0,2$.

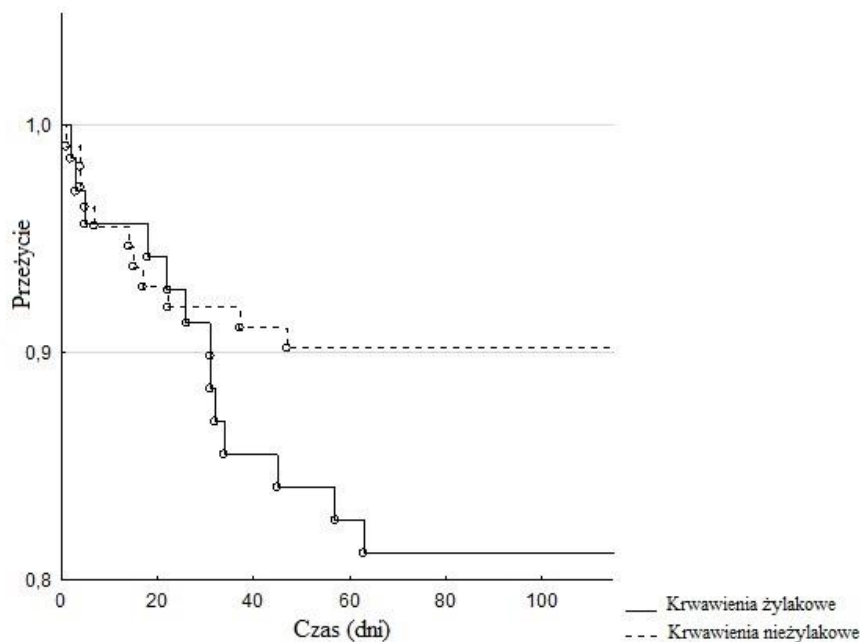


Grupa pacjentów, którzy mieli wykonany zabieg w godzinach nocnych miała wyższą 120-dniową śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, ale różnica nie była istotna statystycznie (Rycina 6). Wydaje się, że różnica ta wynikała między innymi z większego odsetka krwawień żyłakowych w nocy (Ryciny 7 i 8)

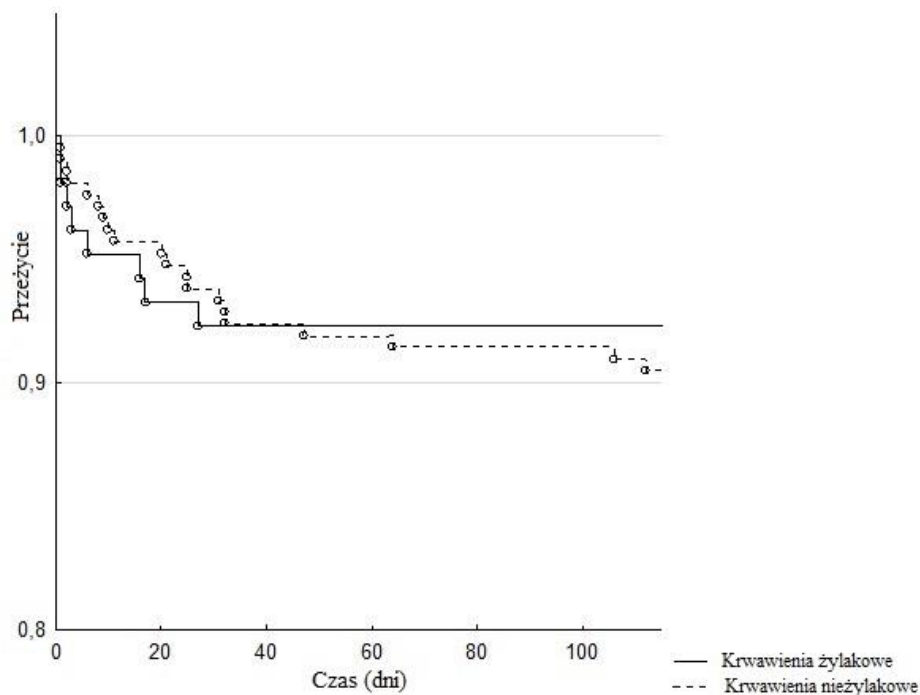
Rycina 6. Porównanie 120-dniowej śmiertelności (przeżycie Kaplana-Meiera) w krwawieniach żyłakowych i nieżyłakowych (cała badana populacja), $p < 0,39$.



Rycina 7. Porównanie 120-dniowej śmiertelności (przeżycie Kaplana-Meiera) w krwawieniach żylakowych i nieżylakowych (zabiegi wykonywane w godzinach nocnych 22:00 – 08:00), $p < 0,11$.



Rycina 8. Porównanie 120-dniowej śmiertelności (przeżycie Kaplana-Meiera) w krwawieniach żylakowych i nieżylakowych (zabiegi wykonywane w godzinach dziennych 08:00 – 22:00), $p < 0,66$.



VIII DYSKUSJA

W omawianej pracy, wśród 752 interwencji endoskopowych głównie u mężczyzn (64%) w średniej wieku 61 lat, 44% stanowiły krwawienia nieżylakowe, 23% krwawienia żylakowe, a u 33% badanych nie stwierdzono cech aktywnego krwawienia podczas gastroskopii. Wśród krwawień żylakowych dominowały krwawienia z żylaków przełyku, natomiast w grupie krwawień nieżylakowych dominowała choroba wrzodowa z przewagą choroby wrzodowej dwunastnicy (17,7%). W całej grupie objętej badaniem 157 osób (20,9%) nie miało chorób współistniejących, u pozostałych 595 chorych (79,1%) najczęstsze obciążenia internistyczne to nadciśnienie tętnicze u 268 pacjentów (35,6%), marskość wątroby u 230 (30,6%) i cukrzyca typu 2 u 159 (21,1%) pacjentów. W pracy opublikowanej w 2021 roku, dotyczącej trendów czasowych przyczyn krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego i wyników endoskopowych, retrospektywnie analizowano wyniki gastroskopii 2075 pacjentów, wykonanych w ciągu 13 lat⁵². Średni wiek chorych wynosił 56,8 lat (zakres 18-113), a 67,9% badanej populacji stanowili mężczyźni, 1368 osób (65,9%) miało choroby współistniejące, z których najczęstsze to nadciśnienie (32,7%) i cukrzyca (30,4%). Większość krwawień miała etiologię nieżylakową (80,5%), z czego najczęstszym rozpoznaniem endoskopowym u osób z AUGIB były nadżerki żołądka i dwunastnicy (23,8%) oraz wrzody dwunastnicy (23,5%). Osoby z krwawieniem żylakowym stanowiły 13,1%, z kolei u 6,4% nie stwierdzono zmian endoskopowych i cech aktywnego lub przebytego krwawienia. Podobne wyniki opublikował w 2021 roku Almadi i wsp. w retrospektywnej analizie gastroskopii wykonanych w szpitalu w Rijadzie w latach 2006 – 2015⁵³. W grupie 259 pacjentów mężczyźni stanowili 66,8%, średnia wieku wynosiła 57,1 lat (SD 18,01, IQR 14- 97), a u 88,2% stwierdzono przynajmniej jedną chorobę współtowarzyszącą. Krwawienia nieżylakowe stanowiły 80,1% przyczyn UGIB (95% CI: 75,4 do 85,3%), 17,8% przyczyną krwawienia były żylaki przełyku, a 4,2% żylaki dna żołądka. Badacze swoje wyniki porównali z danymi z audytu przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii, obejmującego 208 szpitali i grupę 6750 pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, gdzie średni wiek wynosił 68 lat, choroby współistniejące dotyczyły 83,2%, z czego marskość wątroby dotyczyła 9% chorych, a przyczynę krwawienia w endoskopii zidentyfikowano u 83% chorych¹. Najczęstszym rozpoznaniem była choroba wrzodowa (36%), natomiast żylaki stanowiły przyczyną krwawienia u 11%. Wyniki te są zgodne z prezentowanymi w opracowaniu, a jedyna rozbieżność dotyczy częstości występowania żylakowej etiologii krwawień (23% vs 11-13%). Ta różnica może wynikać ze specyfiki

szpitala, w którym było przeprowadzane badanie. Szpital CSK UCK WUM jest ośrodkiem referencyjnym w chorobach i chirurgii wątroby. Wykonywana jest w nim większość przeszczepień tego narządu w Polsce, dlatego chorych z chorobami wątroby w różnym stadium zaawansowania, w tym z marskością, kierowanych i hospitalizowanych jest relatywnie dużo. Na podstawie wyników opublikowanych badań można przyjąć, że pacjenci z objawami ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego to najczęściej (65%) mężczyźni w wieku 56-68 lat, z chorobami współistniejącymi – najczęściej nadciśnieniem tętniczym i/lub cukrzycą typu 2, a źródłem krwawienia w około 80% jest krwawienie nieżyłakowe – nadżerki lub choroba wrzodowa (24-36%).

Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego wymaga natychmiastowego postępowania. Ważna jest stratyfikacja ryzyka i ogólna ocena pacjenta, gdyż wiele krwawień ma tendencję do samoograniczenia, a zbyt szybko wykonana gastroscopia bez odpowiedniego przygotowania pacjenta może negatywnie wpłynąć na jej skuteczność i rokowanie chorego. W literaturze podkreśla się, że utrzymująca się na względnie wysokim poziomie śmiertelność wynika nie z samego krwawienia z przewodu pokarmowego, lecz z zaawansowania współistniejących schorzeń. W przedstawionym przez Laursena i wsp. badaniu wykazano, że w grupie 2944 osób poddanych gastroscopii, śmiertelność była wyższa u pacjentów ocenionych na 3-5 stopień wg ASA, niestabilnych hemodynamicznie lub z ciężkimi chorobami współistniejącymi⁵⁴. Podobne wyniki opublikował Lim i wsp., gdzie stwierdzono, że nieodpowiednia i nieadekwatna resuscytacja płynowa i zbyt szybka endoscopia mogą nasilić powikłania niedokrwienne przez pogorszoną hemodynamikę, a opóźnienie gastroscopii u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, czyli chorych z grupy wysokiego ryzyka, jest nawet wskazane⁵⁵.

W omawianym w tej rozprawie badaniu wykazano, że jeżeli osoba chorowała na przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) lub przyjmowała statyny to szansa na zatrzymanie krwawienia malała o kolejno 70% i 62% w porównaniu do osób zdrowych. Dodatkowo, jeżeli pacjent miał cukrzycę typu 2 i przyjmował insulinę lub zażywał statyny, to szansa na zatrzymanie krwawienia spada kolejno o 61% i 89% w porównaniu do osób zdrowych. W dostępnej literaturze nie udało się znaleźć publikacji, omawiającej wpływ przewlekłego zapalenia trzustki na zmniejszenie szansy skuteczności endoskopowej terapii w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Znalezione jedynie doniesienie, w którym w podsumowaniu zaznaczono, że u osób z PZT główną przyczyną UGIB jest choroba wrzodowa oraz powikłania wynikające z nadciśnienia wrotnego, jeśli współistnieje marskość wątroby. Autorzy podkreślają, że jeżeli pacjent ma objawy

krwawienia z przewodu pokarmowego, a wykonana gastroskopia jest prawidłowa – należy wykonać tomografię komputerową w celu poszukiwania tętniaka rzekomego⁵⁶. Na temat związku pomiędzy przyjmowaniem statyn, a krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego dostępnych jest w literaturze wiele sprzecznych doniesień. W części z nich wykazano zmniejszone ryzyko krwawienia u osób przyjmujących statyny⁵⁷⁻⁵⁹, a w części wykazano brak wpływu przyjmowania leków z tej grupy na ryzyko krwawienia^{60,61}. Boonpheng i wsp. na podstawie metaanalizy obejmującej 147 184 chorych, porównując pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących statyny, nie stwierdzili istotnej różnicy w ryzyku UGIB, a stosowanie statyn wiązało się z 14% niższym ryzykiem występowania choroby wrzodowej żołądka⁶². Ponadto istnieją doniesienia, w których zaobserwowano istotnie większe ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób zażywających statyny. W jednym z największych opublikowanych retrospektywnych badań wykazano, że osoby przyjmujące statyny mają większe szanse i większą częstość występowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zwłaszcza w pierwszym roku stosowania leku, a ryzyko jest proporcjonalnie związane z dawką: wysoka dawka vs umiarkowana odpowiednio 22,2 (95% CI 21,9–22,8) vs. 21,5 (95% CI 21,3–21,8)⁶³.

Choroba wrzodowa jest najczęstszą (31–67%) przyczyną krwawienia nieżyłakowego z górnego odcinka przewodu pokarmowego⁶⁴. W dostępnych publikacjach epidemiologia jest bardzo podobna. Autorzy wykazują, że wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu UGIB przeważają mężczyźni, których średnia wieku przekracza 60 lat^{65,66}. W badaniu opublikowanym w 2020 roku przez Pinto przeanalizowano historie pacjentów hospitalizowanych w latach 2015 – 2017 z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, stwierdzając 249 hospitalizacji z powodu UGIB⁶⁷. Średnia wieku pacjentów objętych analizą wyniosła 62 lata (IQR 51-63), z czego 62,3% stanowili mężczyźni, a 78,7% pacjentów miała przynajmniej jedną chorobę współistniejącą. Przyczyną krwawienia w 72% ocenianych przypadków było krwawienie nieżyłakowe, z czego choroba wrzodowa, jako główna przyczyna, stanowiła 44% tej grupy, a metodą z wyboru w terapii endoskopowej było użycie klipsów hemostatycznych na ogół połączone z iniekcją adrenaliny.

W literaturze, poza krwawieniem z owrzodzeń, opisywane są krwawienia w przebiegu zespoły Mallory’ego-Weissa oraz z malformacji naczyniowej typu Dieulafoy utrzymujące się na poziomie odpowiednio około 7-15%⁶⁸⁻⁷⁰ oraz 6%^{71,72}. Krwawienia w przebiegu zespołu Mallory’ego-Weissa (MWS) mogą samoistnie ustąpić i nie wymagają

leczenia endoskopowego. W pracy opublikowanej przez Ljubičić, w której porównano pacjentów z krwawieniem z owrzodzeń (1530 chorych) oraz w przebiegu MWS (281 chorych) interwencję endoskopową wykonano u 687 pacjentów (44,9%) z chorobą wrzodową z wyjściową hemostazą uzyskaną w 95% przypadków oraz u 174 pacjentów (61,9%) z zespołem Mallory'ego-Weissa z wyjściową hemostazą uzyskaną w 99% przypadków⁶⁸. W analizowanym opracowaniu istniała istotna statystycznie różnica w metodach endoskopowej terapii. O ile w krwawieniu z owrzodzeń częściej ostrzykiwano zmianę roztworem adrenaliny, niż używano klipsów hemostatycznych (61,8% vs 16,7%; $p < 0,001$), o tyle w przypadku pacjentów z krwawieniem spowodowanym zespołem Mallory'ego-Weissa hemostaza częściej osiągnięta była za pomocą klipsowania (54,7% vs 29,2%). W naszym badaniu krwawienie spowodowane MWS wystąpiło u 13 osób z krwawieniem nieżyłakowym, gdzie hemostazę osiągnięto w 100% analizowanych przypadków, u 7 osób wykorzystując jedną metodę terapii endoskopowej (u 4 osób klipsy, u 1 osoby APC, u 1 osoby iniekcja adrenaliny, u 1 osoby założono opaski), u pozostałych 6 osób wykorzystano dwie metody endoskopowej hemostazy w postaci ostrzykiwania adrenaliną i założenia klipsów.

Malformacja naczyniowa o typie Dieulafoy jest rzadką, ale niebezpieczną przyczyną UGIB, gdyż może prowadzić do masywnego krwotoku. Na szczęście skuteczność terapii endoskopowej przekracza 90%⁷², co zostało udowodnione w metaanalizie opublikowanej w 2018 roku przez Barakat i wsp., gdzie hemostaza została osiągnięta w 91% poprzez podwiązanie zmiany za pomocą opaski oraz 96% poprzez użycie klipsów hemostatycznych⁷³. W prezentowanym badaniu zmiana o typie Dieulafoy była przyczyną krwawienia nieżyłakowego u 18 chorych, z czego tylko u 1 osoby do terapii endoskopowej nie wykorzystano klipsów hemostatycznych. U 9 chorych wykorzystano więcej niż jedną metodę, z czego u 8 osób poza klipsami, zmianę ostrzyknięto adrenaliną. Skuteczność terapeutyczną osiągnięto we wszystkich przypadkach.

W przedstawianym badaniu, w całościowym ujęciu badanych grup wraz z każdą wykorzystaną metodą szansa na zatrzymanie krwawienia rosła 3,6-krotnie, a z każdym użytym klipsem hemostatycznym o 3,9-krotnie. Dodatkowo wykorzystanie koagulacji plazmą argonową zwiększało szanse na zatrzymanie krwawienia o 3,2-krotnie w porównaniu do osób, u których nie wykorzystano APC. W grupie pacjentów z krwawieniem nieżyłakowym wraz z wzrostem ilości metod lub ilości klipsów rosła szansa na zatrzymanie krwawienia kolejno 2,5- i 3-krotnie. W dostępnych w literaturze metaanalizach i doniesieniach z ostatnich lat podkreśla się rolę łączenia metod w osiągnięciu

skuteczności w tamowaniu krwawienia. W przypadku krwawienia z owrzodzenia wysokiego ryzyka, tzn. obarczonego wysokim ryzykiem nawrotu i zgonu, rekomenduje się, poza iniekcją adrenaliny, dołączenie drugiej metody ²⁶. Podobne wnioski sformułował Vergara i wsp., że ostrzyknięcie owrzodzenia roztworem epinefryny istotnie zmniejsza występowanie ponownego krwawienia (OR 0,53; 95% CI 0,35–0,81) i konieczność pilnego zabiegu chirurgicznego (OR 0,68; 95% CI 0,50–0,93), w porównaniu z monoterapią ⁷⁴. Europejskie wytyczne opublikowane przez ESGE w 2021 roku „nie zalecają stosowania wstrzyknięć epinefryny, jako monoterapii endoskopowej. Jeśli ta metoda została zastosowana, to powinna być połączona z drugą metodą endoskopowej hemostazy” ³³.

W objętej badaniem grupie z krwawieniem żylakowym (n=163), 126 osób (77,3%) miało potwierdzoną marskość wątroby, z czego u 83 osób (51%) była to marskość alkoholowa. Podobny wynik opublikował w swoim badaniu Conejo, gdzie w grupie 215 z marskością wątroby, u których doszło do krwawienia z żylaków, etiologię alkoholową miało 108 pacjentów (50,2%) ⁷⁵. Podobną obserwację zaprezentował Maiwall i wsp. w badaniu poświęconym zastosowaniu protezy samorozprężalnej w EVB, w którym wśród 88 pacjentów spełniających kryteria włączenia średni wiek wynosił 47,3 ±10,9 lat, a alkohol był dominującą etiologią marskości zaobserwowaną u 69 chorych (78,4%) ⁷⁶. Jak wynika z literatury żylaki przełyku ostatecznie rozwiną się u większości pacjentów z marskością alkoholową ⁷⁷.

W prezentowanym badaniu w grupie z krwawieniem z żylaków przełyku u 126 chorych wykonano endoskopowe opaskowanie żylaków przełyku, z czego u 5 osób obok EVL żylaki ostrzyknięto etoksysklerolem, osiągając łączną skuteczność terapii u 107/126 osób (85%). Samo opaskowanie było skuteczne u 100 chorych (79,3% ze wszystkich 126 chorych i 83% ze wszystkich 121 pacjentów leczonych jedynie opaskowaniem). Nie wykonywano samego ostrzykiwania żylaków bez ich opaskowania. W 2021 roku opublikowana została metaanaliza przeprowadzona przez Su i wsp., w której autorzy przeanalizowali badania porównujące różnice w terapii krwawienia z żylaków przełyku opaskowaniem, opaskowaniem ze skleroterapią i samą skleroterapią iniekcyjną ⁷⁸. Oceniono łącznie 8 badań z udziałem 595 pacjentów, z czego 317 leczonych było jedynie za pomocą EVL, a u 278 wykonano EVL+EVS. W opublikowanych przez ten zespół wynikach nie wykazano różnic istotnych statystycznie, zarówno w skuteczności tamowania ostrych krwawień ($p = 0,981$), nawrotu krwawienia żylakowego ($p = 0,415$) i ogólnej śmiertelności ($p = 0,314$). W podsumowaniu zawarty został wniosek, że EVL jest bezpieczniejsze od kombinacji EVL i EVS. Podobne wyniki do prezentowanych osiągnął

zespół Krige i wsp., który przeanalizował skuteczność EVL u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym⁷⁹. W grupie 140 chorych, u których wystąpiło krwawienie z żyłaków przełyku uzyskano 81% skuteczność w zatrzymaniu krwawienia pochodzenia żyłkowego. Z kolei Villanueva i wsp. w randomizowanym badaniu z 2006 roku porównującym EVL i EVS w grupie 179 chorych z krwawieniem żyłkowym, niepowodzenie terapeutyczne osiągnięto u 24% pacjentów leczonych wyłącznie skleroterapią iniekcyjną i u 10% pacjentów leczonych wyłącznie opaskowaniem⁸⁰. Odległe wyniki i 6 tygodniowa obserwacja wykazały statystycznie istotną różnicę w skuteczności terapii na korzyść EVL (83% vs 67% ($p = 0,01$)), tym samym formując wniosek, że w doraźnym leczeniu ostrego krwawienia z żyłaków przełyku, metoda opaskowania jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza od skleroterapii iniekcyjnej. Jak wynika z innych opublikowanych doniesień, sukces terapeutyczny w zatrzymaniu krwawienia z żyłaków przełyku jest możliwy do osiągnięcia na poziomie 80-90%^{81,82}.

W przypadku krwawień żyłkowych, gdy sonda Sengstakena-Blakemore'a, EVL i EVS zawiodą, rozwiązaniem jest implantacja w przełyku stentu samorozprężalnego. W omawianej rozprawie doktorskiej, wśród pacjentów z krwawieniem żyłkowym u 9 osób zdecydowano podczas pierwszej interwencji o założeniu protezy typu SX-Ella Danis, osiągając całkowitą odległą skuteczność u 6/9 chorych, bez nawrotu krwawienia po usunięciu stentu. U 3 chorych nawrót krwawienia wystąpił po 2, 4 i 8 dniach od interwencji, co związane było z dyslokacją protezy i koniecznością ponownej interwencji z użyciem etoksusklerolu (aethoxysklerol) i opasek w jednym przypadku, oraz repozycji protezy w drugim. Te osoby zmarły po upływie 31 i 34 dni. Chory, u którego wystąpiło krwawienie po 8 dobach, poza ponownym założeniem protezy typu Danis, miał wykonane opaskownie żyłaków (EVL) z jednoczesną skleroterapią (EVS). W przypadku leczenia nawrotu krwawienia żyłkowego u 8 osób zdecydowano o implantacji stentu Danis, w tym u dwóch jako terapia łączona z opaskami i skleroterapią oraz opaskami i iniekcją histoakrylu do żyłaków żołądka. W tej grupie skuteczność osiągnięto u 7/8 chorych i 100% 30-dniową przeżywalność. W literaturze niewiele jest doniesień oceniających skuteczność leczenia ostrego krwawienia z żyłaków przełyku poprzez implantację protezy typu Danis, ale opublikowane wyniki są zachęcające. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji wykazano szybką skuteczność w opanowaniu krwawienia za pomocą stentu SX-Ella na poziomie 70-100%⁸³⁻⁸⁶. W 2019 roku opublikowano wielośrodkowe badanie, w którym Pfisterer i wsp. retrospektywnie przeanalizowali historie 34 pacjentów, którzy hospitalizowani byli z powodu krwawienia żyłkowego

i leczeni byli poprzez implantację stentu Danis ⁸⁷. Grupę badaną stanowili głównie mężczyźni (82,4%), w średnim wieku 55,5 lat, głównie z alkoholową marskością wątroby (47,1%), z czego 12 chorych (35,3%) było wcześniej bezskutecznie leczonych za pomocą opaskowania żyłaków przełyku. Implantacja protezy Danis okazała się skuteczna w zatrzymaniu krwawienia żyłkowego u 27 pacjentów (79,4%), co potwierdza, podobnie jak w niniejszym opracowaniu, jej skuteczność w trudnych i opornych krwotokach.

Możliwych przyczyn krwawienia jest dużo, a charakter ostrych UGIB jest nieprzewidywalny, dlatego ciężko jest jasno określić ujednoczone zasady postępowania i stałego czasu, jaki powinien/może minąć do wykonania endoskopii. Dostępne wyniki badań są niejednokrotnie sprzeczne, toczy się dyskusja na temat optymalizacji czasu wykonania badania endoskopowego i właściwej kwalifikacji pacjenta do zabiegu, a spór przede wszystkim dotyczy bardzo pilnej endoskopii (<6h) względem pilnej wczesnej (6-24h) i późnej / elektywnej (>24h) ^{46,88-92}. W badanej grupie zwiększenie odstępu pomiędzy wystąpieniem objawów a interwencją zwiększało szansę na zatrzymanie krwawienia. Wydłużenie odstępu między objawami, a podjęciem interwencji endoskopowej ma znaczenie praktyczne dla wykonującego zabieg. Jak słusznie zauważył Targownik i wsp. w przypadku ostrego, czynnego krwawienia w żołądku może być duża ilość świeżej krwi lub skrzepów, co poza wydłużeniem zabiegu, utrudnia lokalizację zmiany, a przez to osiągnięcie endoskopowej hemostazy ⁹³.

To co podkreślane jest w każdym opracowaniu to fakt, że przed wykonaniem gastrokopii ważne jest wdrożenie odpowiedniego postępowania okołozabiegowego w postaci resuscytacji płynowej obejmującej wypełnienie łożyska naczyniowego, przetoczenia w razie potrzeby koncentratu krwinek czerwonych i leczenia farmakologiczne. ESGE zaleca „wykonanie endoskopii w ciągu 24 godzin u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, oraz w ciągu 12 godzin u pacjentów z niestabilnością hemodynamiczną, która utrzymuje się pomimo resuscytacji” ⁹⁴. Laursen i wsp. w opublikowanym w 2017 roku dużym badaniu kohortowym wykazali związek pomiędzy zmniejszoną śmiertelnością wśród pacjentów, u których gastrokopię wykonano w ciągu 6 – 24h w porównaniu do tych, u których przeprowadzono ją w czasie <6h lub po upływie 24h od objawów ⁵⁴. Podobną obserwację przedstawiono w badaniu, do którego włączono łącznie 516 chorych z objawami ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, głównie o etiologii nieżylakowej w przebiegu choroby wrzodowej (>60%) ⁹⁰. Pacjenci mieli wykonaną gastrokopię albo w trybie pilnym albo wczesnym. Oceniając 30-dniową śmiertelność oraz nawrotowość krwawień, badanie to wykazało,

że endoskopia przeprowadzona w trybie nagłym tj. <6h w porównaniu do endoskopii wykonanej w trybie wczesnym (<24h) nie przynosi znaczących korzyści, zwłaszcza u pacjentów reagujących na resuscytację płynową. Co więcej, w grupie chorych z wysokim ryzykiem zgonu lub nawrotu krwawienia, 30-dniowa śmiertelność nie była mniejsza, jeśli gastroscopia została wykonana w ciągu 6 godzin. Takie same wyniki zostały opublikowane w innych badaniach obserwacyjnych, w tym w dwóch przeglądach systematycznych^{95,96} oraz w trzech badaniach randomizowanych⁹⁷⁻⁹⁹, gdzie wykazano, że śmiertelność nie ulega zmniejszeniu, jeśli gastroscopia z powodu AUGIB jest wykonana w trybie pilnym. W badaniu Laursena i wsp. obejmującym 2944 pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego wręcz stwierdzono, że okres, jaki wiązał się z najniższą śmiertelnością, wynosił od 6 do 24 godzin po przyjęciu chorego do szpitala⁵⁴. Guo i wsp. w swojej pracy, w której analizowano interwencje endoskopowe u 286 chorych z powodu krwawienia żylakowego, a u 6188 z powodu krwawienia nieżylakowego, został oceniony wpływ czasu wykonania gastrokopii na efekt końcowy⁸⁸. Porównując pilną (<6h), wczesną (6h – 24h) i późną (>24h) endoskopię sformułowano wniosek, że w grupie chorych, zwłaszcza z krwawieniem nieżylakowym, wczesna interwencja ma lepsze wyniki vs pilna i późna, co jednocześnie podkreśla znaczenie odpowiedniego przygotowania i wyrównania pacjenta oraz odpowiedniego wdrożenia farmakoterapii i resuscytacji płynowej. Stwierdzono, że pacjenci z krwawieniem nieżylakowym poddani pilnej gastrokopii mieli wyższą 30-dniową śmiertelność, a wyniki odległe były gorsze w porównaniu do endoskopii wczesnej. Z kolei wśród pacjentów z krwawieniem żylakowym, pilny czas leczenia nie był związany z jakąkolwiek istotną różnicą w wynikach leczenia, jedynie późna endoskopia wiązała się z gorszymi wynikami i z wyższym odsetkiem powtórnych endoskopii. Przedstawione opracowania prezentują porównywalne wyniki do niniejszej rozprawy, w której wykazano, że czas między wystąpieniem objawów, a interwencją zabiegową, ma statystycznie istotny wpływ na skuteczność endoskopowego tamowania krwawień we wszystkich badanych grupach. Interwencja endoskopowa wykonana po 6 godzinach od wystąpienia objawów krwawienia przyniosła poprawę wyników i zwiększyła szansę skuteczności w porównaniu do zabiegów wykonanych do 5 godzin od objawów, niezależnie od etiologii. We wszystkich badanych grupach wczesna interwencja endoskopowa od początku objawów wiązała się z mniejszym prawdopodobieństwem osiągnięcia skuteczności leczenia endoskopowego. W przypadku zabiegów wykonywanych w godzinach dziennych najwyższą skuteczność odnotowano dla interwencji wykonywanych po upływie 10 godzin od objawów, a w godzinach nocnych

po 8 godzinach. Czas do interwencji (ang. *Time To Intervention* – TTI) między 8 a 15 godziną zwiększa szanse na skuteczność zabiegu.

Dostępna jest metaanaliza przeprowadzona przez Jung i wsp., w której oceniono, na podstawie 5 retrospektywnych badań, wpływ czasu, jaki upłynął od wystąpienia objawów do wykonania endoskopii, na śmiertelność i ponowne krwawienie¹⁰⁰. Analizą objęto 854 chorych, którzy mieli wykonaną gastroskopię w czasie <12h oraz 435 chorych, u których interwencję przeprowadzono >12h nie stwierdzając wyraźnego wpływu czasu wykonania endoskopii na śmiertelność lub częstość występowania ponownego krwawienia. Z kolei Huh i wsp. w retrospektywnym badaniu obejmującym 411 chorych z ostrym krwawieniem żylakowym w przebiegu marskości wątroby wykazali gorsze wyniki dla pilnej endoskopii (<12h), zwłaszcza u pacjentów z grupy „niskiego ryzyka”, co najpewniej wynika z nieodpowiedniej i niewystarczającej resuscytacji i przygotowania chorego do zabiegu¹⁰¹. Jak wynika z pracy Edelson i wsp. u pacjentów z podejrzeniem żylakowego krwawienia nie ma obiektywnych kryteriów odnośnie czasu jaki powinien minąć od pierwszych objawów do endoskopii. Jedyne bezdyskusyjne prognostyczne wskaźniki pilności zabiegu to ciężki stan ogólny, wstrząs, infekcja i rak wątrobowokomórkowy¹⁰².

W niniejszym opracowaniu badaną grupę pacjentów oceniono pod kątem skuteczności interwencji w zależności od pory dnia tzn. czy gastroskopia została wykonana między 8:00 a 22:00, czy między 22:00 a 8:00, znajdując zależność bliską istotności statystycznej na korzyść zabiegów przeprowadzanych do godziny 22:00 ($p = 0,05$). Z kolei w grupie osób z krwawieniem żylakowym szansa na zatamowanie krwotoku jest o 76% mniejsza, jeżeli zabieg ten przeprowadzany jest w godzinach od 18:00 do 24:00 w porównaniu do czasu między godziną 06:00 a 12:00. Podobną obserwację przedstawił w swojej pracy Lau i wsp., której celem było ustalenie czy pilna endoskopia u 516 osób z AUGIB z grupy wysokiego ryzyka zgonu i ponownego krwawienia poprawia wyniki⁹⁰. Chorych losowo podzielono na dwie grupy gastrokopii pilnej (<6h) lub wczesnej następnego dnia (<24h, ale >6h). Jeśli pacjent był zakwalifikowany do wczesnego badania endoskopowego między 0:00 a 8:00 - gastroskopia wykonywana była rano, za minimum 6h. Jeśli natomiast kwalifikacja do wczesnego badania endoskopowego odbyła się między 8:00 a 23:59, gastroskopia wykonywana była następnego dnia rano. Autorzy przeprowadzili analizę post hoc, aby zbadać związek między zgonem i dalszym krwawieniem, a porą dnia, w której była wykonana endoskopia. Największą 30-dniową śmiertelność w grupie pilnych zabiegów endoskopowych stwierdzono u osób, które miały

wykonaną gastroscopię w godzinach 18:00 - 23:59 (12%), natomiast w grupie wczesnych zabiegów endoskopowych u osób poddanych badaniu w godzinach 0:00 - 5:59 (25%). Najmniejsza śmiertelność u osób z grupy wczesnej gastroscopii dotyczyła chorych, u których zabieg wykonano w godzinach 6:00 - 11:59 (4/152 (2.6%)). Jeśli chodzi o dalsze krwawienie w grupie osób poddanych pilnej gastroscopii (<6h) to odsetek pacjentów dla zabiegów wykonywanych za dnia (6:00 a 18:00) był porównywalny do wykonywanych „nocą” (18:00 - 6:00) i wynosił 10,7% [17 z 159] vs 10,4% [10 z 96]. Inaczej przedstawiało się to w grupie gastroscopii wykonanych w trybie wczesnym >6h, ale <24h. Odsetek dalszego krwawienia dla zabiegów wykonanych w godzinach 6:00 - 18:00 wyniósł 8% (19/236), natomiast 0% (0/17) dla gastroscopii wykonanych w godzinach 18:00 - 6:00. Na podstawie badania Lau i wsp. inni autorzy w swoim opracowaniu sformowali wniosek, że u pacjentów z UGIB z grupy wysokiego ryzyka gastroscopię można wykonać w trybie wczesnym, ponieważ pilna endoskopia nie poprawia wyników¹⁰³. Z kolei gastroscopia „w środku nocy” powinna być rozważana u pacjentów z utrzymującym się wstrząsem hipowolemicznym/hipotensyjnym, pomimo właściwie prowadzonej resuscytacji płynowej lub u chorych z podejrzeniem masywnego krwawienia z żylaków.

W przeciwieństwie do niniejszego opracowania, dostępne publikacje w większości dotyczą homogennych grup tzn. obejmują pacjentów tylko z krwawieniem żylakowym lub tylko z krwawieniem nieżylakowym. W przedstawionej rozprawie doktorskiej grupa badana jest heterogenna i obejmuje wszystkich chorych, u których została wykonana gastroscopia z powodu objawów krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W grupie tej zarówno znaleźli się pacjenci z krwawieniem żylakowym, jak i nieżylakowym oraz spora grupa pacjentów, u których pomimo objawów klinicznych, w wykonanej gastroscopii nie stwierdzono cech aktywnego, a nawet przebytego, krwawienia. Ta ostatnia grupa licząca 259 pacjentów skłania do zastanowienia się nad właściwą kwalifikacją chorych do ostrodyżurowej gastroscopii i konieczności jej wykonywania w trybie pilnym, zwłaszcza w godzinach nocnych. ESGE zaleca, by do przedendoskopowej oceny ryzyka u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego wyliczać skalę Glasgow-Blatchford (GBS)³³. Popularne skale prognostyczne - zarówno Glasgow-Blatchford i Rockall uważane są za pomocne narzędzie w prognozowaniu rokowania i przewidywaniu, którzy pacjenci z AUGIB wymagają interwencji endoskopowej. W pracy opublikowanej w 2017 roku przez Bozkurt i wsp. wykazano, że skala Rockalla dobrze różnicuje pacjentów z niskim i wysokim ryzykiem związanym z krwawieniem z przewodu pokarmowego¹⁰⁴. Pacjenci, z wynikiem ≤ 2 charakteryzują się z bardzo niskim odsetkiem

krwawień, nawrotów i zgonów¹⁰⁵. W zbadanej populacji skala Glasgow-Blatchford możliwa była do wyliczenia jedynie u 124 osób, co oznacza, że lekarze dyżurni poszczególnych oddziałów podczas kwalifikacji do ostrodyżurowych zabiegów endoskopowych nie oceniali wszystkich zalecanych przez wytyczne parametrów. Skala ta pozwala przewidzieć ryzyko konieczności interwencji endoskopowej u chorych z objawami AUGIB. Przyjęto, że u chorych, którzy otrzymali co najmniej 6 punktów w GBS, ryzyko to wynosi 50%. Tymczasem w zbadanej populacji u 70% pacjentów z mniej niż 6 punktami, podczas wykonanej endoskopii stwierdzono aktywne krwawienie. Obliczenie przedendoskopowej skali Rockalla było możliwe u 383 chorych. W grupie pacjentów z liczbą punktów w skali Rockalla < 3 brak aktywnego krwawienia stwierdzono u około 35%, natomiast aktywne krwawienie obecne było u 65% badanych. Z kolei w grupie pacjentów z wynikiem w skali Rockalla większym lub równym 3 punkty, brak aktywnego krwawienia stwierdzono u 32%, a aktywne krwawienie u 68% pacjentów. Oznacza to, że 30% badań w trybie dyżurowym wykonano u chorych, którzy otrzymali mało punktów w skalach predykcyjnych i nie mieli aktywnego krwawienia. Wobec rozbieżności między ilością punktów w skalach oceniających *de facto* ryzyko związane z AUGIB, kwalifikacją do zabiegu endoskopowego i wynikiem gastroskopii, może warto poszukać innego parametru korelującego z aktywnym krwawieniem. W ocenianej populacji osoby z krwawieniem nieżyłakowym charakteryzowały się wyższym stężeniem mocznika, niż osoby bez cech aktywnego krwawienia ($p = 0,009$), czyli osoby, u których podczas wykonanej dyżurowo gastroskopii nie uwidoczono zmian. Pacjenci bez aktywnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego mieli niższe stężenie mocznika ($p = 0,0129$) w porównaniu do osób z aktywnym krwawieniem (zarówno żyłakowym, jak i nieżyłakowym). W trakcie krwawienia do górnego odcinka przewodu pokarmowego wynaczyniona krew podlega procesowi trawienia i wchłaniania. Pasaż krwi bogatej w białka powoduje ich wchłanianie, a końcowym efektem ich przemian metabolicznych jest wzrost stężenia mocznika i azotu mocznika. Blatchford i wsp. odnotowali, że markerem ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest podwyższone stężenie mocznika i jest to lepszy marker do oceny ryzyka AUGIB od wskaźnika mocznik/kreatynina oraz azot mocznika/kreatynina, używanych do różnicowania krwawienia z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego³⁹.

Podobne wyniki do uzyskanych opublikował Chopra i wsp. w 2020 roku, który w swojej retrospektywnej pracy starał się wyjaśnić znaczenie mocznika w UGIB i jego korelację z wynikami endoskopii¹⁰⁶. Do badania było włączonych 261 chorych, którzy

mieli wykonaną gastroscopię z powodu objawów krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W badanej grupie 55,56% stanowili mężczyźni, a średnia wieku wynosiła 70 lat. W przeprowadzonej wieloczynnikowej analizie prawdopodobieństwo identyfikacji krwawienia było związane ze stężeniem mocznika, a każda jednostka wzrostu stężenia mocznika zwiększała szansę na wykrycie źródła krwawienia podczas gastroscopii. Dodatkowo wykazano, że płeć męska jako współzmienna, istotnie zwiększała prawdopodobieństwo dodatniego wyniku endoskopii (OR 2,02, 95% CI 1,08–3,77). Na podstawie uzyskanych wyników autorzy zaproponowali wartość progową stężenia mocznika ≥ 10 mmol/l, a szansa wykrycia UGIB podczas endoskopii u pacjentów z mocznikiem ≥ 10 mmol/l była 3,7-krotnie (95% CI 1,90–7,31) większa niż u pacjentów ze stężeniem mocznika < 10 mmol/l. W kontekście uzyskanych przez autorkę wyników stężenie mocznika wydaje się być użytecznym markerem i predyktorem obecności zmian w endoskopii wykonywanej w ramach dyżuru. Biorąc pod uwagę, że w omawianej rozprawie doktorskiej u 33% badanych pacjentów w trakcie gastroscopii nie stwierdzono aktywnego krwawienia i nie zidentyfikowano potencjalnego źródła, wydaje się, że stężenie mocznika ≥ 10 mmol/l może być pomocnym dla klinicystów parametrem, w selekcji pacjentów wymagających ostrodyżurowej terapii endoskopowej.

IX WNIOSKI

1. W populacji pacjentów leczonych endoskopowo w trybie dyżurowym z powodu ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego częściej, w porównaniu do dostępnych danych dla ogólnej populacji pacjentów z AUGIB, występują krwawienia o etiologii żylakowej, zwłaszcza w godzinach nocnych.
2. Leczenie endoskopowe krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego w trybie dyżurowym jest najskuteczniejsze w przypadku krwawień o etiologii nieżylakowej.
3. Wraz z każdą użytą dodatkową metodą tamowania krwawienia, wzrasta szansa na osiągnięcie endoskopowej hemostazy.
4. Interwencje endoskopowe realizowane w godzinach dziennych mają większą skuteczność, niż te wykonywane w godzinach nocnych.
5. Interwencje endoskopowe przeprowadzone w trybie wczesnym (6-24h), optymalnie 8-15h od wystąpienia objawów AUGIB, mają większą szansę powodzenia niż interwencje realizowane w trybie natychmiastowym (<6h), niezależnie od etiologii.
6. U około 1/3 pacjentów, do których wezwano endoskopowy zespół dyżurny do tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, nie było podczas endoskopii nie stwierdzono cech aktywnego krwawienia.
7. Pomocnym dla klinicystów parametrem w selekcji pacjentów wymagających ostrodyżurowej terapii endoskopowej z powodu AUGIB może być stężenie mocznika ≥ 10 mmol/l .

X BIBLIOGRAFIA

1. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011; 60(10): 1327-35.
2. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, Lieberman DA, Eisen G. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(3): 422-9.
3. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019; 42-43: 101610.
4. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(2): 209-24.
5. Weledji EP. Acute upper gastrointestinal bleeding: A review. *Surgery in Practice and Science* 2020; 1; 100004
6. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2(7877): 394-7.
7. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(1): 82-8.
8. Kovacs TOG, Jensen DM. Varices: Esophageal, Gastric, and Rectal. *Clin Liver Dis* 2019; 23(4): 625-42.
9. Kurek K BA, Białek A, Bóldys H, Kamiński M.F, Kotowski B, Marek T, Milewski J, Smoczyński M, Dąbrowski A. Quality indicators for upper gastrointenstinal endoscopy – guidelines from the tascforce of The Polish Society of Gastroenterology. *Gastroenterologia Praktyczna* 2014; (3): 30 - 48.
10. Pungpapong S, Keaveny A, Raimondo M, et al. Accuracy and interobserver agreement of small-caliber vs. conventional esophagogastroduodenoscopy for evaluating esophageal varices. *Endoscopy* 2007; 39(8): 673-80.
11. Dite P. LD, Fried M., Gangl A., Khan A.G., Bjorkman D. et al. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Esophageal varices. World Gastroenterology Organisation Website. WGO Practice Guidelines 2014.
12. Chakinala RC, Kumar A, Barsa JE, et al. Downhill esophageal varices: a therapeutic dilemma. *Ann Transl Med* 2018; 6(23): 463.

13. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16(6): 1343-9.
14. Garcia-Pagan JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(6): 919-28 e1.
15. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21): 1520-8.
16. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55(12): 1731-8.
17. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(1): 163-73.
18. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of G. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3): 728-38.
19. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014; 147(4): 784-92.
20. Cherednikov EF, Kunin AA, Cherednikov EE, Moiseeva NS. The role of etiopathogenetic aspects in prediction and prevention of discontinuous-hemorrhagic (Mallory-Weiss) syndrome. *EPMA J* 2016; 7(1): 7.
21. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43(4): 643-63.
22. Mujtaba S, Chawla S, Massaad JF. Diagnosis and Management of Non-Variceal Gastrointestinal Hemorrhage: A Review of Current Guidelines and Future Perspectives. *J Clin Med* 2020; 9(2).
23. Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, Gram LF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(5): 438-44.
24. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004; 147(1): 91-9.

25. Huang KW, Luo JC, Leu HB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(7): 796-802.
26. Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18020.
27. Luo JC, Leu HB, Huang KW, et al. Incidence of bleeding from gastroduodenal ulcers in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *CMAJ* 2011; 183(18): E1345-51.
28. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21(1): 85-101.
29. Reverter E, Tandon P, Augustin S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2014; 146(2): 412-19.
30. North Italian Endoscopic Club for the S, Treatment of Esophageal V. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319(15): 983-9.
31. Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48(2): 229-36.
32. Oleas R, Robles-Medrandá C. Endoscopic Treatment of Gastric and Ectopic Varices. *Clin Liver Dis* 2022; 26(1): 39-50.
33. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021; 53(3): 300-32.
34. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VIIF. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76(4): 959-74.
35. Kapoor A, Dharel N, Sanyal AJ. Endoscopic Diagnosis and Therapy in Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25(3): 491-507.
36. de Franchis R, Baveno VF. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53(4): 762-8.

37. Monteiro S, Goncalves TC, Magalhaes J, Cotter J. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7(1): 86-96.
38. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, et al. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; 77(4): 551-7.
39. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356(9238): 1318-21.
40. Subramanian V, Hawkey CJ. Assessing bleeds clinically: what's the score? *Lancet* 2009; 373(9657): 5-7.
41. Shahrami A, Ahmadi S, Safari S. Full and Modified Glasgow-Blatchford Bleeding Score in Predicting the Outcome of Patients with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding; a Diagnostic Accuracy Study. *Emerg (Tehran)* 2018; 6(1): 31.
42. Tham TC, James C, Kelly M. Predicting outcome of acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage without endoscopy using the clinical Rockall Score. *Postgrad Med J* 2006; 82(973): 757-9.
43. Marek T BA, Wallner G, Rydzewska G, Dąbrowski A. Wytyczne postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżylakowego. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny* 2008; 3(1): 1-22.
44. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011; 74(6): 1215-24.
45. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ* 2017; 356: i6432.
46. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019; 171(11): 805-22.
47. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010(7): CD005415.
48. Bai Y, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(2): 166-71.

49. Website: Cookmedical.eu. Hemospray brochure - Upper and Lower GI - EU; https://cdnnamsseuspwsprod.azureedge.net/data/resources/ESC-D62462-EN-F_M3_1642023156140.pdf
50. Sarin SK, Kumar A, Angus PW, et al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatol Int* 2011; 5(2): 607-24.
51. Benkő L. DJ, Czompo M., Hubmann R., Ferencz A., Jancsó G., Szántó Z., Zólyomi A., Könczöl F., Bellyei Á., Róth E. & Lőrinczy D. DSC Examination of the oesophagus after two different self-expandable stents implantation. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2006; 83: 715–20.
52. Alruzug IM, Aldarsouny TA, Semaan T, et al. Time trends of causes of upper gastrointestinal bleeding and endoscopic findings. *Saudi J Gastroenterol* 2021; 27(1): 28-34.
53. Almadi MA, Almutairdi A, Alruzug IM, et al. Upper gastrointestinal bleeding: Causes and patient outcomes. *Saudi J Gastroenterol* 2021; 27(1): 20-7.
54. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Moller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc* 2017; 85(5): 936-44.
55. Lim LG, Ho KY, Chan YH, et al. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2011; 43(4): 300-6.
56. Ferdinand E, Mehrzad H, Awasthi A. Upper gastrointestinal bleeding, chronic pancreatitis and a near miss. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.
57. Douketis JD, Melo M, Bell CM, Mamdani MM. Does statin therapy decrease the risk for bleeding in patients who are receiving warfarin? *Am J Med* 2007; 120(4): 369 e9-e14.
58. Falcone GJ, Brouwers HB, Biffi A, et al. Warfarin and statins are associated with hematoma volume in primary infratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2014; 21(2): 192-9.
59. Atar S, Cannon CP, Murphy SA, Rosanio S, Uretsky BF, Birnbaum Y. Statins are associated with lower risk of gastrointestinal bleeding in patients with unstable coronary syndromes: analysis of the Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction 16 (OPUS-TIMI 16) trial. *Am Heart J* 2006; 151(5): 976 e1-6.

60. Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, et al. Do statins protect against upper gastrointestinal bleeding? *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(4): 460-5.
61. Badillo R, Schmidt R, Mortensen EM, Frei CR, Mansi I. Statin therapy and gastrointestinal hemorrhage: a retrospective cohort study with propensity score-matching. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24(8): 849-57.
62. Boonpheng B, MD; Al Momani, Laith, MD; Arikapudi, Sowminya, MD; Bokhari, Ali, MD; Rupal, Shah, MD. Statins and Risk of Peptic Ulcer Disease and Upper Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology* Oct 2018; Vol. 113.
63. Martinez AI, Freeman PR, Moga DC. Statin Use and Gastrointestinal Hemorrhage: A Large Retrospective Cohort Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019; 19(1): 65-74.
64. Samuel R, Bilal M, Tayyem O, Guturu P. Evaluation and management of Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dis Mon* 2018; 64(7): 333-43.
65. Kim JJ, Sheibani S, Park S, Buxbaum J, Laine L. Causes of bleeding and outcomes in patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(2): 113-8.
66. Esteban-Zubero E. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Annals of Gastroenterology and the Digestive System* 2018; 1: 1002.
67. Pinto C, Parra P, Magna J, et al. [Variceal and non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Analysis of 249 hospitalized patients]. *Rev Med Chil* 2020; 148(3): 288-94.
68. Ljubicic N, Budimir I, Pavic T, et al. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory-Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49(4): 458-64.
69. Cho YS, Chae HS, Kim HK, et al. Endoscopic band ligation and endoscopic hemoclip placement for patients with Mallory-Weiss syndrome and active bleeding. *World J Gastroenterol* 2008; 14(13): 2080-4.
70. Kim JW, Kim HS, Byun JW, et al. Predictive factors of recurrent bleeding in Mallory-Weiss syndrome. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46(6): 447-54.
71. Khalid S, Abbass A, Do T, Malhotra D, Albors-Mora M. The Hidden Culprit in a Massive Episode of Hematemesis: A Dieulafoy's Lesion. *Cureus* 2016; 8(10): e824.
72. Rodriguez CT, Bittle JSH, Kwarcinski TJ, Juarez S, Hinshelwood JR. Dieulafoy lesions and gastrointestinal bleeding. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020; 33(4): 633-4.

73. Barakat M, Hamed A, Shady A, Homsy M, Eskaros S. Endoscopic band ligation versus endoscopic hemoclip placement for Dieulafoy's lesion: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30(9): 995-6.
74. Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD005584.
75. Conejo I, Augustin S, Pons M, et al. Alcohol consumption and risk of infection after a variceal bleeding in low-risk patients. *Liver Int* 2016; 36(7): 994-1001.
76. Maiwall R, Jamwal KD, Bhardwaj A, et al. SX-Ella Stent Danis Effectively Controls Refractory Variceal Bleed in Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Dig Dis Sci* 2018; 63(2): 493-501.
77. Burroughs AK, McCormick PA. Natural history and prognosis of variceal bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6(3): 437-50.
78. Su J, Zhang H, Ren M, Xing Y, Yin Y, Liu L. Efficacy and Safety of Ligation Combined With Sclerotherapy for Patients With Acute Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Meta-Analysis. *Front Surg* 2021; 8: 664454.
79. Krige J, Jonas E, Kotze U, et al. Defining the advantages and exposing the limitations of endoscopic variceal ligation in controlling acute bleeding and achieving complete variceal eradication. *World J Gastrointest Endosc* 2020; 12(10): 365-77.
80. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45(4): 560-7.
81. D'Amico M, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Refractory acute variceal bleeding: what to do next? *Clin Liver Dis* 2010; 14(2): 297-305.
82. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005; 50(2): 399-406.
83. Wright G, Lewis H, Hogan B, Burroughs A, Patch D, O'Beirne J. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(1): 71-8.
84. Zehetner J, Shamiyeh A, Wayand W, Hubmann R. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg Endosc* 2008; 22(10): 2149-52.

85. Dechene A, El Fouly AH, Bechmann LP, et al. Acute management of refractory variceal bleeding in liver cirrhosis by self-expanding metal stents. *Digestion* 2012; 85(3): 185-91.
86. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. *Endoscopy* 2006; 38(9): 896-901.
87. Pfisterer N, Riedl F, Pachofszky T, et al. Outcomes after placement of a SX-ELLA oesophageal stent for refractory variceal bleeding-A national multicentre study. *Liver Int* 2019; 39(2): 290-8.
88. Guo CLT, Wong SH, Lau LHS, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study. *Gut* 2022; 71(8): 1544-50.
89. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018; 67(10): 1757-68.
90. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2020; 382(14): 1299-308.
91. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(6): 1132-8.
92. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(3): 345-60.
93. Targownik LE, Murthy S, Keyvani L, Leeson S. The role of rapid endoscopy for high-risk patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(7): 425-9.
94. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47(10): a1-46.
95. Tsoi KK, Ma TK, Sung JJ. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(8): 463-9.
96. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med* 2001; 161(11): 1393-404.
97. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(6): 755-61.

98. Lin HJ, Wang K, Perng CL, et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22(4): 267-71.
99. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(1): 1-8.
100. Jung DH, Huh CW, Kim NJ, Kim BW. Optimal endoscopy timing in patients with acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4046.
101. Huh CW, Kim JS, Jung DH, et al. Optimal endoscopy timing according to the severity of underlying liver disease in patients with acute variceal bleeding. *Dig Liver Dis* 2019; 51(7): 993-8.
102. Edelson J, Basso JE, Rockey DC. Updated strategies in the management of acute variceal haemorrhage. *Curr Opin Gastroenterol* 2021; 37(3): 167-72.
103. Ahmed HS, Lichtenstein DR. In high-risk patients with acute upper GI bleeding, urgent vs. early endoscopy did not differ for 30-day mortality. *Ann Intern Med* 2020; 173(4): JC19.
104. Bozkurt MA, Peker KD, Unsal MG, Yirgin H, Kahraman I, Alis H. The Importance of Rockall Scoring System for Upper Gastrointestinal Bleeding in Long-Term Follow-Up. *Indian J Surg* 2017; 79(3): 188-91.
105. Cameron EA, Pratap JN, Sims TJ, et al. Three-year prospective validation of a pre-endoscopic risk stratification in patients with acute upper-gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(5): 497-501.
106. Chopra D, Rosenberg M, Moayyedi P, Narula N. Is Blood Urea Concentration an Independent Predictor of Positive Endoscopic Findings in Presumed Upper Gastrointestinal Bleeding? *Dig Dis* 2020; 38(1): 77-84.

XI SPIS RYCIN I TABEL

RYCINY

Rycina 1. Lokalizacja żylaków żołądka wg klasyfikacji Sarin'a

Rycina 2. Krzywa ROC dla modelu wieloczynnikowego predykcji skuteczności zabiegu endoskopowego.

Rycina 3. Profil ilorazu szans na skuteczną hemostazę w zależności od czasu, jaki minął od wystąpienia objawów krwawienia do interwencji endoskopowej (TTI – *time to intervention*) – zabiegi wykonywane w godzinach dziennych (8:00 – 22:00)

Rycina 4. Profil ilorazu szans na skuteczną hemostazę w zależności od czasu, jaki minął od wystąpienia objawów krwawienia do interwencji endoskopowej (TTI – *time to intervention*) – zabiegi wykonywane w godzinach nocnych (22:00 – 8:00)

Rycina 5. Analiza przeżycia. Czas obserwacji 120 dni. Grupa 0 – zabiegi wykonane w dzień (8:00- 22:00) Grupa 1 – zabiegi wykonane w nocy (22:00 – 8:00), $p < 0,2$.

Rycina 6. Porównanie 120-dniowej śmiertelności (przeżycie Kaplana-Meiera) w krwawieniach żylakowych i nieżylakowych (cała badana populacja), $p < 0,39$.

Rycina 7. Porównanie 120-dniowej śmiertelności (przeżycie Kaplana-Meiera) w krwawieniach żylakowych i nieżylakowych (zabiegi wykonywane w godzinach nocnych 22:00 – 08:00), $p < 0,11$.

Rycina 8. Porównanie 120-dniowej śmiertelności (przeżycie Kaplana-Meiera) w krwawieniach żylakowych i nieżylakowych (zabiegi wykonywane w godzinach dziennych 08:00 – 22:00), $p < 0,66$.

ZDJĘCIA

Zdjęcie 1. Krwawiące owrzodzenie żołądka.

Zdjęcie 2. GAVE.

Zdjęcie 3. Zmiana Dieulafoy

Zdjęcie 4. Żylaki przełyku OMED 3.

Zdjęcie 5. Żylaki przełyku OMED 3.

Zdjęcie 6. Żylaki dna żołądka ze znamionami krwawienia.

Zdjęcie 7. Żylaki żołądka IGV1.

Zdjęcie 8. Owrzodzenie żołądka ostrzyknięte roztworem adrenaliny i z założonym klipsem hemostatycznym na naczynie.

Zdjęcie 9. Zmiana Dieulafoy z założonym klipsem hemostatycznym.

Zdjęcie 10. Naczynie w dnie owrzodzenia zamknięte klipsem hemostatycznym.

Zdjęcie 11. Żołądek arbużowaty GAVE po zabiegu APC.

Zdjęcie 12. Owrzodzenie żołądka po zastosowaniu techniki łączonej: klips hemostatyczny + APC.

Zdjęcie 13. Schemat działania proszku hemostatycznego HemoSpray® firmy Cook

Zdjęcie 14. Rozpylony proszek hemostatyczny HemoSpray® firmy Cook

Zdjęcie 15. Opaski założone na żylaki przełyku.

Zdjęcie 16. Opaska założona na krwawiący żylak przełyku.

Zdjęcie 17. Krwawiące żylaki GOV2.

Zdjęcie 18. Stan po obliteracji żylaków dna żołądka histoakrylem.

Zdjęcie 19. Proteza typu SX-Ella Danis

TABELE

Tabela 1. Skala Glasgow–Blatchford (GBS)

Tabela 2. Skala Rockalla – przedendoskopowa i poendoskopowa

Tabela 3. Interpretacja skali Rockalla

Tabela 4. Skala AIMS65

Tabela 5. Charakterystyka grupy badanej

Tabela 6. Krwawienia z owrzodzeń ocenione w skali Forrest

Tabela 7. Inne przyczyny krwawienia nieżylakowego

Tabela 8. Pory roku a częstość krwawień

Tabela 9. Ostrodyżurowe interwencje endoskopowe z powodu AUGIB w zależności od fazy księżyca

Tabela 10. Dni tygodnia a częstość krwawień

Tabela 11. Częstość krwawień a pora dnia

Tabela 12. Zabiegi endoskopowym przeprowadzone w godzinach nocnych i w ciągu dnia.

Tabela 13. Charakterystyka podgrup z krwawieniem z przyczyny nieżylakowej i pozostałych pacjentów (z krwawieniem żylakowym i bez krwawienia)

Tabela 14. Porównanie podgrup z krwawieniem z przyczyny żylakowej i nieżylakowej

Tabela 15. Charakterystyka podgrup z krwawieniem z przyczyny żylakowej i pozostałych pacjentów (z krwawieniem nieżylakowym i bez krwawienia)

Tabela 16. Charakterystyka podgrup bez cech aktywnego krwawienia w badaniu endoskopowym i z aktywnym krwawieniem.

Tabela 17. Punktacja w skali Rockalla oraz Glasgow-Blatchford w badanej populacji

Tabela 18. Czynniki wpływające na skuteczność endoskopową w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

Tabela 19. Ilość oraz rodzaj metod, a ich skuteczność w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

Tabela 20 Model wieloczynnikowy dla predykcji skuteczności zabiegu endoskopowego.

Tabela 21. Choroby współistniejące a skuteczność endoskopowego tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

Tabela 22. Leki a skuteczność tamowania krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej.

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów, którzy zmarli i pacjentów, którzy przeżyli.

XII OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 12.09.2022r.

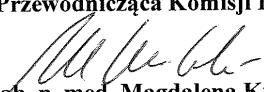
AKBE/ 202 / 2022

Dr hab. n. med. Adam Przybyłkowski
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych,
ul. Banacha 1a,
02-097 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 12 września 2022r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. "Analiza interwencji endoskopowych w ostrych krwawieniach z górnego odcinka przewodu pokarmowego" Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U.z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma -Kozakiewicz